

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1908-1909 — N° 39

Essai sur la Myocardite typhique

ROLE DES INTOXICATIONS MICROBIENNES ASSOCIÉES

Etude Physiologique

Histologique et Expérimentale

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 Décembre 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Louis de LAGOANÈRE

Né à Sainte-Foy-la-Grande (Gironde), le 22 Février 1886

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire



LYON

IMPRIMERIE J. PRUDHOMME

32, Cours Gambetta, 32

—
1908

Essai sur la Myocardite typhique

ROLE des INTOXICATIONS MICROBIENNES ASSOCIÉES

Étude Physiologique, Histologique et Expérimentale

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1908-1909 — N° 39

Essai sur la Myocardite typhique

ROLE DES INTOXICATIONS MICROBIENNES ASSOCIÉES

Etude Physiologique

Histologique et Expérimentale

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 Décembre 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Louis de LAGOANÈRE

Né à Sainte-Foy-la-Grande (Gironde), le 22 Février 1886

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

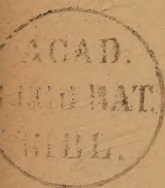


LYON

IMPRIMERIE J. PRUDHOMME

32, Cours Gambetta, 32

1908



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
COURMONT. ASSESSEUR.
DOYEN HONORAIRE : M LORTET.

MM. **PROFESSEURS HONORAIRES**
CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER, TRIPIER

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. LÉPINE.
	TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.	BARD.
	PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	JABOULAY.
Clinique ophtalmologique.	FABRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	ROLLET.
Clinique des maladies mentales	NICOLAS.
Clinique des maladies des enfants	PIERRET.
Clinique des maladies des femmes	WEILL.
Physique médicale.	POLLOSSON (A.).
Chimie médicale et pharmaceutique	X....
Chimie organique et Toxicologie.	HUGOUNENQ.
Matière médicale et Botanique.	CAZENEUVE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BEAUVISAGE.
Anatomie	GUIART.
Anatomie générale et Histologie	TESTUT.
Physiologie	RENAUT.
Pathologie interne.	MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	ROQUE.
Anatomie pathologique.	COLLET.
Médecine opératoire	PAVIOT.
Médecine expérimentale et comparée.	POLLOSSON (M.).
Médecine légale	ARLOING.
Hygiène	LACASSAGNE.
Thérapeutique.	COURMONT (J.).
Pharmacologie.	PIC
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaires	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Maladies des voies urinaires	MM. ROCHET,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVÉ-JOSSERAND,	—
Hygiène administrative	LESIEUR.	—
Accouchements.	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU.	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	REGAUD.	J. LÉPINE.	VORON.
SAMBUC.	COMMANDEUR.	LESIEUR.	NOGIER.
COURMONT (P.)	GAYET.	MARTIN (Etienne)	MOUNEYRAT.
CHATIN.	MOREL.	CAVAILLON.	LATARGET, ch...
VILLARD.	NEVEU-LEMAIRE	LAROYENNE.	BÉRIEL, ch....
TIXIER.	PATEL.		

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. TEISSIER, Président ; J. COURMONT, Assesseur ;
MM. REGAUD et LESIEUR, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage de ma profonde reconnais-
sance et de mon infinie tendresse.

A MA SŒUR

A MES PARENTS — A MES AMIS

A MES MAITRES DES FACULTÉS

DE BORDEAUX ET DE LYON

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING

Professeur de Médecine expérimentale et comparée

à la Faculté de Médecine de Lyon

Membre associé de l'Académie de Médecine

Correspondant de l'Institut

Commandeur de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TESTUT

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Lyon

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR RIEUX

Répétiteur à l'Ecole du Service de Santé Militaire

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND ARLOING

Chef de Travaux-adjoint à la Faculté de Médecine

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Lyon

Correspondant national de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Avant d'aborder notre sujet, nous sommes heureux d'adresser nos remerciements à toutes les personnes qui nous ont témoigné de l'intérêt pendant la durée de nos études.

Monsieur le professeur Arloing a bien voulu nous admettre pendant deux ans dans son laboratoire. Il nous a inspiré ce sujet et nous a dirigé dans nos recherches. Qu'il nous permette d'exprimer ici la profonde admiration que nous avons pour lui et qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre très-respectueuse reconnaissance.

Nous devons adresser tous nos remerciements à Monsieur le Professeur Teissier, qui nous fait aujourd'hui le très-grand honneur de présider notre thèse. Nous sommes heureux d'avoir continué les recherches qu'il avait fait entreprendre, l'année dernière, dans le même laboratoire. Nous le prions de croire, pour la bienveillance qu'il nous a témoignée, à notre très respectueuse gratitude.

Toute notre reconnaissance doit aller à Monsieur le Professeur Testut. Depuis notre arrivée à Lyon, il nous a toujours accueilli, non comme un élève, mais comme un ami. Il nous a prodigué en maintes circonstances ses encouragements et ses conseils éclairés. Nous n'oublierons jamais combien il a été bon pour nous.

Monsieur le Docteur Fernand Arloing a mis chaque

jour à notre disposition ses hautes connaissances scientifiques. Il nous a montré tout l'intérêt que présente la méthode expérimentale et nous a guidé dans son application. Les quelques bonnes choses que l'on voudra bien trouver dans notre travail lui appartiennent pour la plus grande part. Nous lui garderons, en souvenir de sa précieuse collaboration, une reconnaissance bien sincère.

A l'Ecole, nous avons trouvé en Monsieur le Médecin-Major Rieux un maître dont la grande compétence nous a seule permis de mener à bien la partie histologique de ce travail. Il n'a ménagé à notre égard ni son 'temps, ni sa peine. Nous le prions de vouloir bien recevoir ici nos remerciements respectueux.

EXPOSÉ GÉNÉRAL DE LA QUESTION

« Il est peu de fièvre typhoïde, dit M. Hayem, qui, au troisième septénaire, ne présentent pas de signes d'affaiblissement cardiaque plus ou moins marqué. Les malades, même atteints de fièvre typhoïde en apparence bénigne, peuvent présenter des déterminations cardiaques. »

La symptomatologie de la myocardite typhique a été décrite de façon complète par Stokes. Ce sont d'abord des altérations des bruits du cœur : le premier bruit s'atténue et peut même disparaître ; le second s'assourdit, se dédouble, et, dans certains cas, s'efface à son tour, mais plus rarement.

Le rythme est modifié : on trouve des intermittences, quelquefois le rythme fœtal.

Des bruits surajoutés apparaissent : ce sont des souffles à timbre doux, systoliques, perceptibles surtout à la pointe. Ces souffles traduisent l'atteinte du myocarde, car l'endocardite est rare dans la fièvre typhoïde. Ils diminuent de netteté et finissent par disparaître, quand se montre le collapsus, à la période terminale de l'affection.

Le pouls est petit, dicrote, dépressible, et cela d'autant plus que le myocarde faiblit. Son accélération est la règle,

bien qu'elle soit loin d'être en rapport avec la courbe thermique. La bradycardie a été aussi observée.

Marchant de pair avec les symptômes objectifs, le malade présente des syncopes, des lypothymies. Ces syncopes se répètent, aboutissant à un état de collapsus, dont Hayem, après Wunderlich et Griesinger, a tracé un tableau impressionnant et qui peut finir par l'asphyxie. Dans d'autres cas c'est la terminaison dramatique de la mort subite, qui se produit dans 2 % des cas environ.

A l'autopsie les lésions macroscopiques sont fréquentes, et, à cet égard, la description de Louis est restée célèbre, bien que les altérations ne soient pas toujours aussi évidentes : « Le cœur, très flasque, à tel point que, chez plusieurs sujets, cet organe n'avait pour ainsi dire plus de forme déterminée, prenait toutes celles qu'on lui donnait et les gardait comme un linge mouillé... Ainsi ramolli et décoloré, le cœur n'avait plus, à la surface des incisions pratiquées dans son tissu, l'aspect un peu humide qu'il offre ordinairement; il était aride et mat en quelque sorte, les parois du ventricule, celles du gauche surtout, étaient manifestement moins épaisses que dans l'état naturel. »

Les lésions microscopiques n'offrent pas moins d'intérêt et l'on s'explique qu'elles aient suscité depuis fort longtemps des travaux de la part des observateurs. Virchow, en 1852, décrivit, le premier, ces altérations histologiques, dont l'étude fut continuée par son élève Böttcher, puis par Waldeyer, Zenker et Hoffmann. Nous verrons en effet dans le cours de cette étude combien les toxines éberthiennes sont capables de porter leur action sur les différentes parties du système moteur de la circulation.

Les accidents cardiaques sont donc des plus fréquents au cours de l'infection typhique. Jenner, Chomel, Louis estimaient que les lésions du cœur existaient dans le tiers ou la moitié des cas environ. Mais Hoffmann, se basant sur un examen histologique, et non plus seulement macroscopique, n'a trouvé que 56 myocardes normaux ou à altérations contestables, sur 156 examens microscopiques pratiqués.

Quant à l'interprétation des faits, elle a sensiblement varié suivant les époques et suivant les auteurs. Liebermeister avait cru la température élevée du sang suffisante pour amener des perturbations au niveau de la fibre cardiaque. Hayem émet l'opinion, plus exacte, d'après laquelle le sang renferme des produits anormaux qui provoquent l'inflammation des muscles en général. H. Martin, puis Landouzy et Siredey insistent sur les altérations des petites artères dont l'oblitération plus ou moins complète provoque une véritable dystrophie. Enfin, Bernheim, Huchard mettent en évidence l'action neuro-myocardique de la fièvre typhoïde.

Voici donc quelques localisations que peut affecter cette maladie, dans ses déterminations cardiaques. Mais, quelle est la cause efficiente de ces déterminations ?

L'agent pathogène découvert, il convenait de se demander si l'on devait attribuer les différents troubles morbides, les troubles cardiaques en particulier, au germe lui-même ou à ses produits solubles, à ses toxines. On doit entendre sous cette dénomination, l'ensemble des substances chimiques qui, formées au cours des fermentations microbiennes, sont susceptibles d'influencer l'organisme. *

Il s'est produit ici une évolution des idées que l'on retrouve sur bien d'autres points.

Aussitôt après les découvertes de Pasteur, on avait attaché une importance par trop exclusive à la morphologie de l'agent figuré. Mais Pasteur lui-même vint déclarer que l'on devait chercher dans l'étude des « ferments » la solution des questions d'infection, et l'on est arrivé peu à peu à considérer cette dernière comme une intoxication. Sans doute, on a pu rencontrer dans le cœur des germes en activité, et Rattone a vu des bacilles typhiques occupant l'épaisseur même du myocarde. Cependant, les recherches entreprises par Charrin et Duclert ont permis à ces auteurs de conclure que les muscles en général, et les fibres cardiaques en particulier, constituaient pour les microbes un milieu de développement plus que médiocre. On s'explique ce fait, ne serait-ce que par l'acidité des ces tissus. Cette constatation se vérifie, du reste, pour la généralité des agents microbiens, ce qui permet de la considérer comme une loi. Tandis que le bacille de la tuberculose se développe rarement dans le myocarde, l'injection expérimentale de lymphé de Koch a permis à Kostjurine et Krainsky de provoquer des dégénérescences de cet organe. Ainsi donc, après le bacille de Löffler, étudié par Roux et Yersin, après le bacille du tétanos, étudié par Knud Faber, il est démontré aujourd'hui que le bacille d'Eberth agit par ses toxines, et ceci grâce aux travaux de Gaffky, de Brieger, de Kitasato et de Wassermann.

Nous avons employé dans nos expériences les produits toxiques, élaborés au sein des bouillons ensemencés, produits d'une mesure plus facile que les cultures totales;

et, d'après ce que nous avons vu, nous pouvions être certains de ne pas nous éloigner considérablement des conditions qui se rencontrent dans la maladie humaine. Mais il est permis, auparavant, de se demander quelle est la constitution de ces substances solubles, d'une action pathogène parfois si puissante.

Ce n'est que d'une façon progressive que l'on est arrivé à faire l'étude de la structure moléculaire des toxines typhiques, encore très imparfaitement connue aujourd'hui. Nous n'insisterons pas longuement sur les différentes substances que les auteurs ont successivement isolées et qu'ils ont considérées tour à tour comme les produits d'élaboration du bacille d'Eberth : il importe néanmoins de retenir dans cet ordre d'idées les noms de Brieger, de Sanarelli, de Chantemesse et de Balthazard.

Ce qu'il faut savoir, c'est qu'à côté des exo-toxines, produits solubles et diffusibles à travers les filtres, le bacille d'Eberth donne naissance à des endo-toxines, adhérentes aux corps microbiens et qui ne pourraient, par suite, agir en dehors de ces derniers. On avait beaucoup insisté, à un moment donné, sur ces endo-toxines et, cependant, cette théorie a été battue en brèche durant ces dernières années. Le professeur Rodet déclare que le bacille d'Eberth ne se borne pas à intoxiquer l'organisme en mourant et en se dissolvant, mais qu'il possède une véritable sécrétion toxique.

L'infection par le bacille typhique représente un processus du même ordre, sinon de la même intensité que celle du bacille de Loeffler. Wahby, dans une thèse du laboratoire de Montpellier, arrive à une conclusion identique, à savoir que la toxicité est due à une excrétion

des bacilles vivants et non à une désagrégation des bacilles morts.

Aussi, devant les difficultés techniques des méthodes qui ont pour but d'obtenir des toxines complètes, avons-nous pensé que les produits de filtration des bouillons étaient pratiquement suffisants pour expérimenter l'action toxique du bacille d'Eberth sur le myocarde.

Nous n'avons pas la prétention d'apporter d'idée nouvelle sur un sujet qui a été bien souvent traité, et, parfois, par des maîtres, Il nous a semblé, néanmoins, qu'il pourrait être intéressant de faire quelques recherches expérimentales sur les modifications de la circulation et sur les altérations du cœur, causées par les toxines typhiques.

En même temps qu'une revue générale de la question, notre travail comprend deux parties. La première est une étude physiologique. Nous y avons continué en quelque sorte les expériences entreprises l'an dernier au Laboratoire par notre ami, le docteur Maupin. Guidé par les mêmes considérations que lui, nous avons essayé de vérifier le rôle des associations microbiennes : streptocoque et staphylocoque.

La deuxième partie est consacrée à l'étude histologique. Après avoir exposé les différentes lésions qui ont été décrites par les auteurs, nous donnons les résultats de nos expériences : la première série a été faite *in vivo*, sur des animaux progressivement intoxiqués, et dont les myocardés ont été soumis ensuite à l'examen microscopique. Dans la deuxième série, nous avons appliqué la méthode de Rathery, étudiant l'action *in vitro* des toxines sur un cœur normal. Enfin, dans un troisième groupe, nous avons fait agir *in vitro* sur un cœur également sain, le

sérum d'un animal de même espèce préalablement intoxiqué, nous inspirant des idées de Courmont et Doyon, de Chantemesse et Lamy.

Telles sont les recherches que nous avons entreprises, sans aucune idée préalablement établie sur la question, avec le seul souci de reproduire, si possible, dans leurs résultats, les expériences effectuées avant nous.

PREMIÈRE PARTIE

Etude physiologique

CHAPITRE PREMIER

Etude de Physiologie pathologique

Les poisons du cœur, capables d'influencer grandement cet organe dans son fonctionnement, ont été divisés, grâce à la physiologie pathologique en plusieurs classes : on a distingué des poisons musculo-cardiaques, tels que la vératrine; des névro-cardiaques, tels que la muscarine, la pilocarpine, l'ésérine; d'autres enfin sont à la fois musculo et névro-cardiaques et; parmi eux, se place la digitale. Si l'on ne sait exactement de quel groupe il convient de rapprocher les toxines du bacille d'Eberth, nous pouvons dire, dès à présent, que les toxines microbiennes et les toxines éberthiennes, en particulier, sont parfaitement assimilables à cette série de poisons, au point de vue biologique comme au point de vue chimique.

Quelle est donc l'action de la toxine typhique sur le cœur? Quels sont les résultats obtenus par les expérimentateurs et les physiologistes sur cette question?

Les travaux de Chantemesse et Lamy rapportés au-

Congrès de Médecine de 1900. (Contribution à l'étude des effets des toxines microbiennes sur le cœur isolé : toxine typhique, toxine diphtérique) constituent à l'heure actuelle la meilleure étude de la question.

Ces auteurs expérimentaient sur un cœur de tortue, recueilli et préparé aussi rapidement que possible. Ils soumettaient ce cœur à une circulation artificielle de sang frais défibriné. Le cœur de tortue, en tant qu'appartenant à un animal à sang froid, continuait à se contracter pendant un temps variable, mais ne durant pas moins de 24 à 36 heures.

L'addition progressive de la toxine typhique au sang défibriné, à la dose de 1/2 à 2 centimètres cubes amenait un ralentissement notable des battements du cœur ; cette bradycardie allait bientôt en s'accroissant et ne tardait pas à s'accompagner d'une dilatation des cavités de l'organe. Enfin, on voyait se produire un arrêt en diastole. Si, à ce moment, on tentait de réveiller les contractions par les agents habituellement employés, on constatait une inexcitabilité complète. « Le poison typhique, concluent les expérimentateurs, amène la mort du cœur avec inexcitabilité absolue, en un temps variable, selon la dose mise en contact avec le myocarde ».

Les résultats obtenus par Gilbert doivent être rapprochés des précédents. Cet auteur étudiant l'action des toxines du *bactérium coli commune* sur le cœur de la grenouille, a constaté un ralentissement considérable des battements cardiaques, dont le chiffre tombait de 56 à 6 par minute, vers la fin de l'expérience.

Enfin, Roger, recherchant les poisons cardiaques d'origine microbienne, a obtenu également un ralen-

tissement marqué des battements du cœur sous l'influence des toxines du *bacillus septicus putidus*. Au bout de 10 à 15 minutes, se produisait un arrêt en diastole, avec inexcitabilité du muscle cardiaque. Et l'auteur a pu énoncer cette loi, importante en pathogénie appliquée : « Les microbes pathogènes agissent surtout par les matières solubles qu'ils sécrètent ; il en résulte que la plupart des accidents qui surviennent au cours des maladies infectieuses doivent être attribués à des intoxications ».

Notre ami le docteur Maupin (thèse de Lyon 1907) a étudié l'action de la toxine éberthienne sur le cœur d'un animal à sang chaud, sur le chien. Les résultats qu'il a obtenus sont tout à fait comparables, à ceux de Chantemesse et Lamy. Sans doute au début de ses expériences il notait une accélération passagère des battements, mais le rythme ne tardait pas à devenir plus lent, ce ralentissement se maintenait, accompagné de chute de la pression artérielle ; et l'expérience prenait fin sans qu'il soit possible de déterminer exactement à quel moment de la révolution cardiaque avaient cessé les battements. Mais l'auteur a constaté des arrêts temporaires en diastole, d'une durée de 15 secondes et il considère cet incident comme étant caractéristique de l'intoxication typhique.

L'action nocive de la toxine éberthienne sur le cœur paraît donc incontestable et peut être ainsi définie : ralentissement et arrêt en diastole. Cela résulte des expériences relatées plus haut. Mais comment concilier de telles conclusions avec les données de la clinique journalière qui constitue en dernière analyse le véritable but

des études de laboratoire? Exception faite, en effet, des formes assez rares où l'infection typhique s'accompagne de bradycardie, on observe plutôt une accélération du rythme cardiaque et une augmentation plus ou moins grande des battements.

Chantemesse et Lamy ont institué de nouvelles expériences, afin de se rendre compte, dans la mesure du possible, des causes de cette sorte de dissociation. Ils cherchèrent à savoir si, à côté de ce qu'on pourrait appeler l'action directe de la toxine, celle-ci n'aurait pas une action indirecte. Ils étudièrent l'action exercée sur le cœur de tortue par le sang d'un animal préalablement soumis lui-même à une intoxication par la toxine typhique. Les résultats sont tout à fait différents de ceux de la première expérience. Sous l'influence de cette circulation artificielle, le cœur présente les signes d'une excitation violente. Les systoles se précipitent, en même temps que leur durée s'abrège. A la fin de l'expérience, cette tachycardie aboutit à une véritable tétanisation.

Voici donc des effets bien distincts de ceux que donne l'intoxication pure et simple par la toxine. L'effet indirect est complètement opposé à l'effet direct du poison. Deux hypothèses se présentent à l'esprit pour expliquer ce fait. On peut supposer que la toxine a été modifiée par son contact avec les tissus de l'économie, et avec elle ses propriétés biologiques primitives. Chantemesse ne juge pas suffisante cette explication, et trouve qu'elle ne donne pas de façon satisfaisante la clef de transformations si profondes. « Cette action, dit-il, paraît d'ailleurs, non seulement à la toxine modifiée par son passage à travers

l'animal, mais à la substance nouvelle fabriquée par l'organisme sous l'influence de la toxine ». Cette supposition a d'autant plus de chances d'être exacte que les effets dont il s'agit sont surtout manifestes quand le sang destiné à l'expérience est prélevé au moment où l'animal réagit à l'empoisonnement.

Bacaloglu, dans une thèse de Paris ayant pour titre « Le cœur dans la fièvre typhoïde », arrive aux mêmes conclusions et pense : « qu'il y aurait dans l'organisme des typhiques, sous l'influence d'une réaction organique contre l'intoxication, production de substances toxiques, douées de propriétés distinctes de la toxine, peut-être des anticorps, se manifestant physiologiquement par des effets d'apparence contraire à ceux que produit le poison typhique primitif »,

Nous sommes conduit à nous demander s'il s'agit là d'une circonstance fortuite, d'un cas spécial à la toxine du bacille d'Eberth, ou bien sommes-nous en présence de la vérification particulière d'une loi générale ?

Les toxines agissent par elles-mêmes, en tant que sécrétions bacillaires, cela est admis aujourd'hui de façon définitive. Mais, là ne se borne pas tout leur rôle. Depuis longtemps, on avait remarqué que l'intoxication par des produits solubles définis produisait des effets multiples, simplement différents dans certains cas, mais quelquefois opposés et contradictoires. L'action de la toxine apparaissait donc singulièrement plus complexe qu'on ne l'avait cru tout d'abord, et les faits de cette nature comportaient dès lors une explication. M. Bouchard remarque que cette manifestation de propriétés opposées de la part d'une même toxine ne saurait nous surprendre : quand

la molécule d'albumine se dédouble, elle donne un « hémi » et un « anti », corps si complètement différents que l'un peut être utile et l'autre nuisible à une même cellule. Le leucocyte qui fournit deux éléments, coagulant et anticoagulant, la cellule pancréatique qui engendre et détruit le glycose, les hémi et antipeptones sont des exemples de cette loi générale.

MM. Courmont et Doyon, interprétant les travaux de MM. Vaillard et Vincent sur la toxine tétanique, ont émis une conception nouvelle : à côté des produits de sécrétion du bacille, il faut considérer des corps nouveaux, engendrés par l'organisme dont les cellules ont vu leur métabolisme modifié par les toxines elles-mêmes. La substance albumosique des produits solubles, lorsqu'elle est isolée, n'a pas l'action directe que les premiers expérimentateurs lui attribuaient; elle n'agit qu'en provoquant l'élaboration par les éléments de l'économie d'une toxine nouvelle, qui, elle, possède une action propre.

Cette conception a été adoptée plus récemment par Guinard, par Phisalix et Bertrand, au sujet de l'action du venin des serpents. Artaud, étudiant les toxines du pneumococcus liquefaciens bovis et du bhémisme crobio-philus, dans un travail du laboratoire de Médecine expérimentale de Lyon (1895), soutient que les toxines microbiennes introduites dans l'organisme ont, à la fois, un rôle de poison et un rôle de ferment, la première action expliquant les effets immédiats et la deuxième les effets secondaires. « Il y a lieu d'admettre, dit l'auteur, que les accidents secondaires, consécutifs à la phase d'incubation, résultent de sécrétions anormales, par perversion nutritive des cellules de l'organisme au contact du

ferment. On peut penser soit à une transformation intra-organique des toxines, soit surtout à des sécrétions cellulaires anormalement produites par le fait de la présence de ces substances de l'économie. »

Euriquez et Hallion, expérimentant sur les produits solubles du bacille diphtérique, arrivent aux mêmes conclusions et admettent que, « sous l'influence des produits solubles, l'organisme sécrète une substance toxique, qui devient agent immédiat des désordres fonctionnels ».

Il semble donc qu'on puisse appliquer la conception de MM. Courmont et Doyon à la plupart des poisons de l'organisme, aux poisons microbiens et aux toxines éberthiennes en particulier.

Mais si l'on recule les limites du problème, si l'on cherche à savoir quelles sont, parmi les cellules vivantes, celles qui jouent ce rôle d'élaboration de poisons nouveaux, on en est réduit, en somme, à des conceptions voisines de l'hypothèse. Il y a néanmoins de grandes probabilités pour que la première place soit occupée par un certain nombre de glandes ou d'éléments équivalents; on peut, tout d'abord, penser au foie, cette véritable « usine » sur l'activité de laquelle insistent tant Gilbert et Carnot. Balthazard soutient qu'au cours de l'infection éberthienne, le foie est le siège de processus chimiques importants, quoique inaccessibles à nos moyens d'investigation. Deux faits sont, dès à présent, mis en évidence : ce sont la diminution considérable du glycogène et la teneur anormale de l'organe en lécithine, dont la proportion peut passer de 1 gr. 30 à 3 gr. 17 % chez le lapin, après l'intoxication par la toxine typhique.

Avec le foie doit intervenir la rate, qui est le siège d'un afflux plus grand des cellules blanches. De la rate on ne peut séparer les ganglions lymphatiques fonctionnellement équivalents, et que Bezançon et Labbé ont vu être le théâtre de phénomènes intenses de karyokinèse. Enfin on démontrera peut-être un jour le rôle des glandes vasculaires sanguines, du corps thyroïde, et celui d'une foule d'organes, tels que les séreuses et les épiploons dont l'épithélium tend à être considéré aujourd'hui comme une véritable glande sécrétoire. A côté de ces éléments cellulaires fixes, il faut citer le rôle des éléments mobiles, comme les appelle Büchner, des leucocytes. Ils fixent activement la toxine éberthienne, la détruisent partiellement pour le plus grand bien de l'économie, la transforment profondément en tous cas. Leur disparition en quantité considérable témoigne de leur action.

Nous avons essayé de vérifier l'exactitude de ces idées, en ce qui concerne les lésions que donne au niveau du myocarde le sérum d'un animal intoxiqué, sérum qui contient à priori des produits d'élaboration secondaire. C'est ce que nous verrons dans la deuxième partie.

Mécanisme de l'action des toxines éberthiennes sur le cœur

Dans une thèse récente, Muron S. Tchilian, constate la sensibilité, également marquée pour le toxine typhique, de la fibre cardiaque, du tissu artériel et des centres vaso-moteurs. Pour lui, les troubles apportés au fonctionnement de l'organe central de la circulation seraient, en

quelque sorte, la résultante de cet ensemble de lésions. Et il conclut : « L'auscultation du cœur montre l'état du myocarde ou le trouble de son innervation. Si le rythme est anormal, deux hypothèses sont possibles : ou bien la toxine typhique a produit une myocardite par suite de son action nocive sur le myocarde, ou bien elle agit sur le bulbe en produisant des troubles d'innervation cardiaque. »

En réalité, il est difficile d'affirmer, la physiologie du cœur étant bien connue, que la cause des perturbations constatées réside uniquement dans la fibre musculaire. Sans doute, c'est à elle que l'on doit penser tout d'abord, car elle est au premier rang des éléments cellulaires susceptibles de subir l'action nocive du poison typhique mais elle n'est pas seule. A côté d'elle, il y a le système nerveux, régulateur du rythme cardiaque, dont on connaît le rôle essentiel, qu'il s'agisse de l'appareil intrinsèque ou du système extrinsèque. Lésions de la fibre musculaire ou des ganglions dans les expériences sur le cœur isolé ; lésions de la fibre, des ganglions, du pneumogastrique et du sympathique, ou du bulbe dans les expériences sur l'animal vivant, telles sont donc les localisations à incriminer pour expliquer les troubles cardiaques.

I. ACTION SUR LE MYOCARDE. — Il est légitime d'attribuer tout d'abord les troubles observés à des lésions du cœur lui-même. Cette hypothèse fut soutenue par Stokes, qui incriminait la dégénérescence graisseuse du myocarde. Elle a, depuis, été adoptée par de nombreux observateurs. Brouardel fait remarquer la sensibilité toute particulière du système musculaire, en général, au poison

typhique. Si le cœur est fréquemment atteint, c'est sans doute en raison de son activité perpétuelle, mais la pathogénie de la myocardie est au fond identique à celle de la myosite. La différenciation très grande des fibres cardiaques, leur riche vascularisation, les lésions souvent remarquables décrites par les différents auteurs au niveau des artères et des capillaires, rendaient et rendent encore dans une certaine mesure cette explication plausible. Les découvertes de la bactériologie ont confirmé en partie les observations précédentes. J. Courmont a montré la diffusion du bacille d'Eberth dans le sang de la circulation générale. Vincent a décelé sa présence au niveau de l'endocarde et Viti l'a également trouvé à la surface de cette séreuse, associé à un microbe banal. Mirles vit des colonies de bacilles dans les parois des capillaires cardiaques. Enfin, Chantemesse et Widel en ont trouvés au milieu des fibres elles-mêmes. On conçoit que, dans ces conditions, les toxines puissent agir sur le muscle de façon aussi directe que possible, en quelque sorte « à l'état naissant », le germe pouvant alors faire entrer en ligne ce qu'on a appelé ses « poisons adhérents ». Il ya, d'ailleurs, un certain nombre d'années que les observateurs se sont efforcés de mettre en lumière l'action des toxines sur le myocarde, indépendamment des lésions de tout autre appareil.

Dans les expériences *in vitro* faites en 1893, à l'aide des produits du bacille septicus putidus, Roger plaçait deux cœurs de grenouille, l'un dans du bouillon pur, l'autre dans la toxine étudiée. Tandis que le premier conservait ses battements pendant 45 à 50 minutes, le second avait ses contractions définitivement arrêtées au bout de 15 minutes environ. Le courant faradique était

impuissant à faire reparaitre la systole du cœur immergé dans la toxine. Une expérience ainsi conduite devait forcément faire éliminer l'intervention possible des nerfs afférents, pneumogastrique ou sympathique, et, en même temps, celle des centres bulbaires. Mais, une restriction demeurerait, concernant le rôle des ganglions nerveux intra-cardiaques.

Une deuxième série d'expériences, pratiquée dans les mêmes conditions que la première, mais sur la pointe isolée, donna des résultats tout à fait comparables et permit à l'auteur de conclure que la toxine n'agit pas par l'intermédiaire du bulbe ou du pneumogastrique, mais qu'elle agit sur le myocarde lui-même, et en dehors de tout appareil nerveux intrinsèque.

Chantemesse a entrepris une série d'expériences à l'aide de la toxine typhique sur l'animal vivant et il a trouvé à l'examen microscopique un certain nombre de lésions qu'il paraît difficile de rapporter à des influences à distance. Il s'agissait de congestions, d'hémorragies, de scléroses, altérations qui seront étudiées dans le chapitre suivant. A côté, l'auteur a décrit des variations de volume, des hypertrophies, des modifications de la fibre elle-même et de sa striation. Mais, ici, des influences tropho-neurotiques pourraient peut-être, à juste titre, être invoquées.

II. ACTION SUR LE BULBE. — « La fréquence de la myocardite typhique, dit le Professeur Bernheim, a été considérablement exagérée. La tachycardie que l'on observe dans la fièvre typhoïde est, le plus souvent, le résultat de l'action des toxines produites par le bacille d'Eberth sur les centres de l'innervation cardiaque et

vasculaire». Un peu plus loin, à propos d'une observation, il prononce le mot d'« asystolie nerveuse ».

L'opinion du professeur de Nancy est, en quelque sorte, le résultat d'une série de conceptions, auxquelles ont été amenés les auteurs qui se sont occupés des myocardites typhiques.

Il est fréquent, en effet, même après des infections profondes, avec troubles cardiaques dominants, de se trouver en présence d'un myocarde sain en apparence : les cas où l'examen histologique est totalement négatif sont loin d'être rares. Hayem avait, le premier, fait cette remarque. A la suite, Landouzy, puis Siredey et Gaillart ont obtenu des résultats analogues, et, c'est tous les jours que l'on est dans l'impossibilité de montrer des lésions manifestes sur des cœurs ayant pourtant présenté tous les troubles fonctionnels de la myocardite.

En réalité le cœur n'est pas simplement un muscle creux, doué par lui-même de la propriété remarquable de se contracter rythmiquement. Sans doute, les physiologistes ont montré l'excitabilité propre du myocarde et les intoxications réalisées sur l'organe dépourvu de ses connexions présentent un réel intérêt. Mais dans l'organisme, humain ou animal, l'organe central de la circulation n'en est pas moins relié au système nerveux dont il reçoit l'influx qui l'anime. Elie de Cyon a pu rétablir expérimentalement les battements du cœur, un quart d'heure après l'arrêt de la circulation générale, par une circulation artificielle à travers les centres nerveux. Les résultats qu'il obtenait étaient d'une telle précision qu'il a pu les considérer comme « une résurrection des centres cardiaques ».

C. Bacaloglu, cherchant les causes de la mort au cours de l'intoxication éberthienne, écrit : « c'est qu'en même temps que l'atteinte myocardique il y a eu empoisonnement général de l'économie et que le système nerveux a été touché plus ou moins profondément. C'est de la sorte qu'il faut comprendre le cœur typhique ». Et les auteurs ont pu parler de la « forme bulbaire » de la fièvre typhoïde, ou l'on ne trouve aucune lésion du myocarde.

Il est une forme particulièrement grave qui se termine brusquement, parfois sans incident prémonitoire, par la mort subite. Il était intéressant de se demander quelles étaient les lésions que l'on pouvait rendre responsables de cette terrible complication. Dans un certain nombre de cas, on a relevé du côté du cœur des signes de dégénérescences diverses, ou encore des lésions de thrombose. Mais ces altérations ne paraissent pas suffisantes pour expliquer, à elles seules, la mort. Peut-être même, comme nous le verrons plus loin, s'agit-il de manifestations secondaires à des troubles primitifs du côté du pneumogastrique. Ainsi que le dit Devèwre (thèse de Paris 1887), « le cœur demeure toujours le dernier coupable, mais ce n'est pas en lui que réside la source de son arrêt. La responsabilité de la syncope remonte plus haut : c'est le bulbe qui entre ici en cause ».

Les expériences ont été instituées nombreuses pour établir le mécanisme intime de cette intervention du bulbe qui, en elle-même, ne paraît pas contestable. Nous ne parlerons que pour mémoire de la théorie qui attribue l'inhibition bulbaire à un réflexe intestinal. Celui-ci

aurait son origine dans les ulcérations des plaques de Peyer où les poisons sont constamment sécrétés par les bacilles qui y pullulent. Mais, outre que l'anatomie pathologique montre une disproportion manifeste entre les lésions intestinales et les troubles cardiaques observés, on connaît la rareté des ulcérations du tube digestif dans les intoxications provoquées, et ce fait enlèverait beaucoup de leur intérêt aux recherches expérimentales.

Laveran, Hosteing, Bussard ont soutenu la théorie de l'anémie intense des centres sous l'influence du spasme vasculaire. Ils ont pu réaliser, en effet, par la ligature concomitante des deux carotides et des deux vertébrales chez le chien, un ensemble de phénomènes qui aboutissaient à la mort rapide. Mais il ne semble pas qu'ils aient jamais pu obtenir une mort vraiment instantanée.

D'autres auteurs pensent plutôt à une action directe de la toxine éberthienne. Celle-ci, nous le savons, est transportée par le courant sanguin dans tous les points de l'économie, puisque le germe qui la produit est lui-même répandu dans le sang. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce qu'elle fasse sentir son influence nocive sur les cellules nerveuses centrales et qu'elle les imprègne, alors même qu'elle ne toucherait pas le myocarde, formé d'éléments moins hautement différenciés et par suite infiniment moins délicats. M. Bernheim soutient cette idée et compare l'action de la toxine typhique à celle de la digitale et des acides biliaires. Elle agirait en impressionnant le centre modérateur du bulbe : à faible dose, comme la digitale à dose thérapeutique, elle excite ce centre et donne du ralentissement des battements cardiaques, tandis qu'à forte dose, comme la digitale à dose

toxique, elle provoque une accélération de ces battements, par inhibition du même centre bulbaire.

Les faits sont-ils réellement aussi simples, ou bien ne peut-on pas appliquer ici les idées qui résultent des travaux de MM. Courmont et Doyon et que nous avons exposés plus haut?

C'est ce qui est difficile de dire à l'heure actuelle.

III. ACTION SUR LES NERFS AFFÉRENTS. — Les auteurs qui n'ont pu mettre en évidence le rôle joué par le bulbe ont examiné les prolongements qui émanent de ses noyaux, pour constituer l'origine des nerfs pneumogastriques. Les relations qui unissent ces nerfs au myocarde, au point de vue fonctionnel, sont aujourd'hui démontrées, puisque le rythme du second est sous l'étroite dépendance de l'intégrité des premiers. MM. Mollard et Regaud ont étudié les altérations du muscle cardiaque consécutives à la lésion des nerfs vagues, qu'il s'agisse de lésions unilatérales ou bilatérales. La vagotomie, même unilatérale, donne des lésions incontestables de la fibre musculaire, caractérisées par l'apparition d'une vacuole claire au sein du fuseau protoplasmique central. Bien que, d'après les auteurs, le pneumogastrique ne puisse être considéré comme ayant une action trophique, et que le mécanisme des lésions produites soit encore mal connu, on ne peut nier que ces lésions existent, et elles montrent l'importance de l'intégrité des nerfs extrinsèques pour le fonctionnement normal du cœur.

D'autres auteurs, notamment Eichhorst et Stoltmann, ont obtenu des lésions diverses de la fibre cardiaque par l'irritation du pneumogastrique, au moyen des agents habituellement employés, tels que le courant électrique.

Mayer, Blondet ont assisté à la formation de caillots fibrineux au niveau des capillaires du cœur, par le même procédé expérimental. Enfin Wassilief, en 1881, ayant réalisé artificiellement une inflammation du vague chez le lapin, observa une dégénérescence graisseuse de la fibre musculaire, et Præbsting, de Würtzbourg, attribue les troubles cardiaques signalés au cours de l'infection typhique à une altération du même nerf, qu'il s'agisse d'une congestion, d'une inflammation, ou même d'une véritable atrophie.

Les examens pratiqués par Dewèvre viennent à l'appui de l'hypothèse du rôle joué par le pneumogastrique, altéré lui-même par la toxine typhique. L'auteur a observé des cas où l'étude microscopique ne permettait pas plus d'affirmer une dégénérescence de la fibre qu'une endartérite; le bulbe ne paraissait pas donner davantage l'explication des perturbations considérables apportées au fonctionnement du cœur. Mais l'examen du pneumogastrique gauche montra des altérations marquées de ce nerf vers le milieu de son parcours. Ces altérations consistaient en un état granuleux de la myéline, accompagné de segmentation en boules, accentuée sur certaines fibres jusqu'à la disparition complète de cet élément. Les cylindraxes avaient conservé leur continuité, pour la plupart; quelques-uns, néanmoins, étaient en voie de destruction. Névrite segmentaire périaxile, d'une part, disparition du conducteur de l'influx nerveux de l'autre, telles sont donc les grosses lésions incompatibles avec le bon fonctionnement du cœur et que l'on peut attribuer, avec apparence de raison, à l'action nocive de la toxine du bacille d'Eberth.

On conçoit, d'ailleurs, qu'avec les lésions produites, l'influence du nerf ne tarde pas à être supprimée et, avec elle, son action modératrice. Ce fait expliquerait donc que la phase de ralentissement soit très-brève, si elle existe, et fasse place bientôt à la période de tachycardie.

IV. ACTION SUR LES GANGLIONS. — « La toxine du bacille d'Eberth, dit M. Gilbert, dans une thèse de Paris, ne borne pas son action très probablement aux centres nerveux, elle vient encore agir sur les ganglions intra-cardiaques qui en sont, en somme, les tributaires. » Malheureusement, les données que l'on possède actuellement sur ces ganglions sont loin d'être précises. Leur situation anatomique même est encore fort discutée ; leur histologie pathologique est à peu près à faire et peu d'auteurs ont tenté de réaliser sur eux des lésions expérimentales, ainsi que le constatait en 1899 le professeur Renaut, au Congrès de médecine de Lille. Cependant, malgré tous les doutes qui planent sur cette question, un certain nombre de travaux tendent à mettre en lumière le rôle de l'appareil nerveux intra-cardiaque dans les intoxications microbiennes en général et l'intoxication typhique en particulier. Dès 1898, dans les Archives russes de pathologie, de médecine et de bactériologie, Klimoff décrit des altérations des cellules ganglionnaires dans un cas de paralysie du cœur d'origine diphtérique.

M. Noc, dans sa thèse de Bordeaux (1899), s'adresse encore à l'intoxication par les poisons du bacille de Loeffler pour déterminer les modifications des ganglions du cœur. Ayant constaté, tout d'abord, combien étaient minimes les altérations de la fibre musculaire, il observait,

au contraire, un aspect anormal des masses ganglionnaires. Du côté des éléments de soutien, c'étaient de la congestion, des suffusions sanguines de l'œdème et de l'hyperplasie des éléments conjonctifs, Du côté de la cellule nerveuse c'était un aspect sablé du protoplasma siégeant, soit dans la gaine périnucléaire seule, soit jusqu'à la périphérie, témoignant de la destruction des corps chromatophiles de Nissl. Le noyau était rejeté en un point excentrique et devenait translucide, comme voilé. Il s'agissait des lésions décrites par les auteurs sous le nom de chromatolyse et de surcoloration diffuse.

Chantemesse a étudié un des premiers les mêmes lésions à l'aide de la toxine typhique. Il a obtenu des coupes passant au niveau des ganglions et employait comme procédé de coloration le bleu de méthylène au lieu de la thionine phéniquée, utilisée par Noc. Ce qui frappe tout d'abord dans l'examen de ces groupes nerveux, c'est la diminution considérable des éléments nobles, remplacés en partie par du tissu interstitiel, de production récente. Si l'on examine en détail chacune des cellules, on ne tarde pas à se rendre compte que la plupart d'entre elles ont des dimensions inférieures aux dimensions normales.

Leur protoplasma est envahi par une quantité plus ou moins grande de cellules blanches, dont la seule présence indique l'existence d'un phénomène pathologique. Et M. Dieulafoy compare ces altérations à celles que l'on retrouve dans les cellules ganglionnaires du système nerveux soumis à un empoisonnement microbien, comme la rage ou la fièvre typhoïde elle-même.

Il s'agit donc, en somme, d'un processus tout au moins

atrophique, dans lequel les leucocytes jouent leur rôle destructeur bien connu en pathologie générale.

L'importance de ces lésions n'échappe à personne, étant donné surtout qu'il s'agit d'éléments à fonctionnement particulièrement délicat.

M. Chantemesse en tire, d'ailleurs, une conclusion intéressante au point de vue des applications cliniques. De telles altérations peuvent, à son avis, expliquer les cas d'asystolie brusque, survenant sans prodromes, chez des convalescents que l'on peut croire en voie de guérison. Le myocarde, quoique sérieusement touché, peut continuer à suffire à sa tâche pendant un certain temps. Mais si les cellules nerveuses sont atteintes, une cause surajoutée, telle qu'une intoxication même légère, même un choc moral, pourra suffire à rompre l'équilibre nécessaire au fonctionnement de l'organe.

En somme, on peut admettre que, dans un certain nombre de cas, les troubles cardiaques consécutifs à l'intoxication typhique relèvent d'une localisation primitive sur les ganglions nerveux du cœur, comme Noc et d'autres auteurs semblent l'avoir démontré pour l'intoxication diphtérique.

Nous ne pouvons enfin passer sous silence l'interprétation qui résulte de la communication faite par M. Vincent dans les Archives de Médecine Expérimentale de 1894. Parmi les différentes régions qui constituent le trajet suivi par l'influx nerveux, M. Vincent croit à une lésion plus élective du riche réseau qui constitue le plexus cardiaque. Il a trouvé une névrite parenchymateuse des fibres à myéline, avec disparition partielle du cylindraxe, dans une paralysie cardiaque consécutive à la diphtérie.

Il conclut : « En résumé, il est incontestable que les produits solubles sécrétés par le bacille de Loeffler peuvent, comme « le poison *thyphoïdique* », par exemple, apesantir simultanément leur action sur tous les éléments de l'organisme. Les muscles n'échappent pas à leur influence ; mais le système nerveux périphérique est atteint avec plus de prédilection, et, dès lors, il n'est pas surprenant que les effets du processus infectieux puissent se faire sentir isolément sur les rameaux du plexus cardiaque. De là, une véritable paralysie du muscle-cœur... » La similitude relative d'action que l'auteur reconnaît à la toxine diphtérique et à la toxine typhique nous a engagé à donner ici le résultat de ses observations.

Si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur cette étude, nous sommes frappé de l'incertitude, plus ou moins avouée mais réelle, qui plane encore sur le mécanisme intime qui préside à l'action des toxines éberthiennes sur le cœur. Nous avons vu successivement apparaître, avec des connaissances plus étendues, des hypothèses destinées à nous rapprocher davantage de l'exactitude. Les premiers observateurs avaient cru saisir les faits dans leur totalité en décrivant les modifications physiologiques, puis histologiques qu'ils rencontraient au niveau du muscle cardiaque. A leur suite, on s'est tourné du côté du système nerveux dont le rôle grandissait de jour en jour, dans tous les chapitres de la biologie. Et ici même, on a procédé des difficultés moindres vers des recherches plus délicates : on a étudié successivement les centres nerveux bulbaires et leurs nerfs efférents, principalement le pneumogastrique. Enfin, et depuis une quinzaine d'années seulement, on s'est attaché à montrer l'interven-

tion des centres intra-cardiaques, des ganglions. Et, malgré l'intérêt qui s'attache aux résultats déjà acquis, il est certain que les recherches ultérieures éclaireront d'un jour nouveau les phénomènes pathologiques par lesquels le muscle cardiaque réagit aux poisons microbiens.

Nous pouvons conclure, en tout cas, que le rôle des différentes parties du système nerveux cardio-moteur est considérable. N'a-t-on pas dit que les toxines mibrobien-nes pouvaient apporter des troubles dans l'appareil cardio-vasculaire, en impressionnant à la façon des « poisons névrosthéniques » les cellules nerveuses, sans provoquer de lésions organiques ? Il est probable que ces actions purement dynamiques n'existent pas et qu'elles ont pour signature des modifications inaccessibles à nos procédés d'investigation. Mais les auteurs ont voulu exprimer par là la fragilité des éléments nerveux et indiquer que les recherches devraient être faites dans leur domaine, puisqu'ils peuvent seuls expliquer des faits difficiles à comprendre en dehors d'eux.

CHAPITRE II

Recherches expérimentales

Nous avons étudié dans ces expériences les diverses modifications qu'imprimait l'intoxication éberthienne au fonctionnement de l'appareil cardio-vasculaire.

Mais, à côté de la toxine typhique elle-même, nous avons pensé à rechercher l'action d'autres produits microbiens, de manière à pouvoir faire une étude comparative. Et, en effet, au cours de nos recherches bibliographiques, nous avons été frappé du rôle considérable que les auteurs font jouer aux associations microbiennes dans la fièvre typhoïde et, plus particulièrement, dans ses complications viscérales. Ces intoxications surajoutées sont signalées avec une extrême fréquence, tant par les pathologistes que par les expérimentateurs. Sanarelli n'est-il pas allé jusqu'à dire que le bacille coli devait prêter au bacille d'Eberth le concours de son association pour créer la dothiéntérie elle-même ? Si une telle discussion pathogénique ne nous intéresse pas ici, nous devons enregistrer par contre l'opinion de Brieger et de Rosenbach qui ont reconnu la nécessité de l'intervention des germes vulgaires de la suppuration, à l'exclusion du bacille d'Eberth lui-même, pour produire certaines complications, comme les abcès que l'on voit survenir au déclin de la maladie. Il faut comprendre ce rôle pathogène de ces agents secondaires, comme s'exerçant à la faveur d'une méiopragie cellulaire, d'une véritable débilité défensive.

qui, elles, sont bien imputables à l'infection causale, D'autres fois, le microbe surajouté jouit de la propriété curieuse et difficilement explicable d'exalter la virulence du germe spécifique.

M. Vincent (*Annales de l'Institut Pasteur*, nov. 1893) a remarqué que l'association du streptocoque, ou même de sa culture stérilisée au bacille typhique, favorise dans une notable proportion la pullulation de ce dernier dans l'organisme animal. Si l'on opère *in vitro*, et que l'on ensemente les deux espèces dans un même milieu de culture, on voit que l'Eberth a une végétation très-active et peut même survivre au streptocoque, si l'on conserve le bouillon pendant un temps suffisamment long. Au contraire, le même auteur a observé qu'un certain nombre d'autres microbes, et notamment le staphylocoque pyogène, sont doués de propriétés antagonistes à l'égard du bacille typhique, et rendent en quelque sorte dysgénésique le milieu de culture à l'égard de celui-ci.

Ces considérations nous ont conduit à essayer l'intoxication par les produits de certains de ces germes, susceptibles de s'associer à l'Eberth. La fréquence du streptocoque dans l'économie, les travaux si intéressants de M. Vincent sur ses propriétés nous ont amené à le choisir. D'autre part, le staphylocoque a été rencontré plusieurs fois dans les complications cardiaques de la fièvre typhoïde : Senger et Frœnkel l'ont trouvé à côté de l'Eberth, dans une endocardite post-typhique : nous l'avons étudié comme le streptocoque.

Après avoir observé les phénomènes que provoque la toxine de l'Eberth sur le cœur, à l'aide de la méthode graphique, nous avons procédé aux mêmes recherches

avec la toxine du streptocoque, puis avec celle du staphylocoque. Nous avons réalisé ensuite diverses associations toxiques, étudiant au besoin, si le cas paraissait avoir un certain intérêt, les modifications présentées par l'excitation du pneumogastrique; tout ceci, du reste, sans aucune idée préconçue, et en restant, autant que possible, dans les plus strictes limites de l'observation.

Nous n'avons pas eu le temps d'expérimenter les cultures totales. Mais, d'après les notions admises aujourd'hui sur la similitude relative de l'infection et de l'intoxication, il est probable que nous n'aurions pas abouti à des conclusions très-différentes.

EXPÉRIENCES GRAPHIQUES

Dans ces expériences, le tracé de la respiration est donné par un pneumographe, placé sur la région thoracique. La pression intra-carotidienne est enregistrée au moyen d'un manomètre à mercure et les pulsations à l'aide du sphygmoscope à transmission de Chauveau. Une canule, placée sur la veine jugulaire externe, permet d'injecter la toxine.

Comme toxines, nous avons employé une toxine Eberth, provenant des cultures du laboratoire, puis une toxine d'une origine un peu différente, quoique très-voisine. Nous les avons désignées sous les noms de toxines L et M. La toxine du streptocoque a été fournie par un microbe, isolé dans un cas de parotidite suppurée chez un typhique. La toxine du staphylocoque était celle du laboratoire.

Nous avons compté la pression en centimètres de mercure. Le nombre des respirations a été calculé sur une minute et celui des pulsations cardiaques sur 30 secondes, dans le simple but d'avoir des chiffres moins forts et plus facilement comparables.

EXPÉRIENCE I

Recherche des effets dus à l'injection intra-veineuse de toxine streptocoque

Chien berger fauve. Poids : 14 k. 500. Température : 38°,5. Dose totale de toxine injectée : 45 cc., soit 3 cc. par kilogramme de poids vif.

Au début de l'expérience, l'animal est assez agité. Pression normale : 14 cm. de mercure. Respirations : 12 à la minute. Pulsations cardiaques comptées à la demi-minute : 84.

Première injection : 2 cc. Elle est suivie presque immédiatement d'une baisse considérable de pression, qui tombe à 11 cm. Quelques secondes après, la pression se rétablit et remonte à 15 cm. Le cœur est très-accélééré : il bat à 168. La respiration, d'abord ample, devient assez irrégulière.

Deuxième injection. — Bientôt après, nouvelle dose de 5 cc. Nouvelle baisse de la pression à 11 cm. Elle se relève un instant après, mais, dans son ensemble, reste plus faible, puisque, au bout de cinq minutes, on note encore 11 cm, et cinq autres minutes après, 12 cm. au lieu de 14, chiffre primitif.

Pouls : 132 à la demi-minute. Battements cardiaques bien marqués, quoique très-rapprochés. La pression est remontée à 12 cm.

On fait alors une troisième injection de toxine. Au milieu de l'injection, la pression baisse dans son ensemble. Le cœur se ralentit légèrement. La respiration s'accélère : 22 respirations à la minute, très-irrégulières. Les effets consécutifs immédiats consistent en un ralentissement notable du cœur : 108 battements à la demi-minute. La respiration reste accélérée, très-irrégulière dans son amplitude,

qui subit de fortes variations. La pression est à 17 cm. de mercure, donc plus haute qu'au début.

Un quart d'heure après l'administration de ces doses, on note 16 cm. en moyenne de pression, très oscillante et subissant très exactement l'influence des mouvements respiratoires. Ceux-ci sont peu amples, saccadés, au nombre de 10 par minute. Le cœur est à 114 à la demi-minute.

Vingt minutes après la première, on fait une quatrième injection de 10 cc., qui abaisse la pression de 16 à 11 centimètres. Cet abaissement est corrélatif d'un ralentissement du cœur et d'une respiration très-irrégulière, mais ample. Puis, la pression se rétablit en quelques secondes, pour atteindre 17 cm. et fléchir de nouveau à 14 cm. Trente-cinq minutes après le début de l'expérience, elle est de 15 cm. Le cœur bat à 99 à la demi-minute.

L'animal reçoit une nouvelle dose de 10 cc. Cette injection s'accompagne d'une baisse de pression survenant aussitôt et qui atteint 10 cm. Le cœur, tout en étant assez énergique, maintient un nombre de pulsations analogues. La respiration est très-irrégulière : 30 mouvements respiratoires à la minute.

Trois-quarts d'heure après le début, sans que l'on fasse de nouvelle injection, on remarque une baisse de la pression, peu soutenue dans son ensemble. Sauf en certains points du graphique, où elle arrive à 10 cm. $1/2$, on a une hauteur de 9 cm. de mercure. La respiration s'est ralentie et régularisée : on note 12 mouvements à la minute. Cœur : 78 à la demi-minute.

L'animal présente de la diarrhée fétide, non sanglante.

A part certaines phases d'excitation, se traduisant par de l'agitation, de l'accélération respiratoire, l'expérience se poursuit sans incident particulier, sauf un ralentissement tout à fait remarquable du cœur, qui bat à 58 par demi-minute. La pulsation est soutenue avec un plateau et du dicrotisme.

Une heure 5 après le début, nouvelle dose de 5 cc., abaissant la pression à 8 cm. La respiration est peu influencée, mais les pulsations se précipitent légèrement et se déforment. La pression remonte, atteint 10 cm., en même temps que la respiration s'accélère, tout en conservant son irrégularité : 30 respirations par minute. Le poulx présente des intermittences.

Vers la fin de l'expérience, la pression est de 8 cm. de mercure. Une dernière injection de 5 cc. l'abaisse immédiatement à 5 cm. Le poulx est à 102, petit, misérable, réduit parfois à une simple ondulation.

L'expérience est terminée après une durée de deux heures. L'animal est abattu, présente des efforts de vomissement, une diarrhée sanglante. Température : 39°.3.

Pas de vomissements dans le cours de la journée. Etat semi-comateux.

Température à 6 heures du soir : 37°.6.

Mort dans la nuit, soit en douze heures environ.

A l'autopsie, congestion viscérale généralisée, surtout marquée au niveau du tube digestif. Les anses intestinales sont météorisées; la muqueuse est rougeâtre. L'estomac offre une congestion diffuse, surtout vers le grand cul-de-sac. Pas d'autres lésions à signaler.

Il est à noter que, dans des expériences antérieures, l'animal avait reçu par voie digestive, des cultures de bacilles de Koch atténués. Peut-être faut-il tenir compte de cette circonstance, partiellement tout au moins, pour expliquer une sensibilité plus grande du sujet à l'intoxication.

EXPÉRIENCE II

Recherche des effets produits par l'injection successive de toxine Eberth, de toxine streptocoque, puis d'un mélange de ces deux toxines. Toxine Eberth M.

Chien noir. Poids : 13 k. 500. Température : 39°.4. Dose totale de toxine injectée : Eberth : 50 cc; Streptocoque : 12 cc. Soit 3 cc. 5 d'Eberth et 0 cc. 92 de streptocoque par kilogramme de poids vif.

L'animal est très agité, lorsqu'on commence l'expérience. La pression subit d'assez fortes oscillations, avec une moyenne de 13 c/m de mercure. Le nombre des mouvements respiratoires est de 8. Le poulx est à 81.

Première injection : 5 cc. de toxine Eberth.

Au cours même de l'injection, on observe une baisse légère de la

pression qui tombe à 11 c/m. $1/2$; un ralentissement du cœur qui bat à 72, avec des pulsations de faible amplitude ; le tracé de celles-ci affecte tantôt la forme d'un plateau, tantôt comporte un microtisme assez marqué. La respiration s'est un peu ralentie : 6 à la minute. Environ une minute après l'injection, on note des phénomènes d'excitation, avec agitation de l'animal. Le pouls est petit, à 117, et se précipite d'instant en instant. La pression, dans ses minima, atteint 9 c/m $1/2$.

Deuxième injection : une nouvelle dose de 5 cc., suivant la première de trois minutes, provoque des phénomènes d'excitation, des plaintes. La respiration s'accélère énormément, jusqu'à 30 par minute, très irrégulière et très variable dans son amplitude.

La pression présente de grandes oscillations, entre 10 c/m. minima et 15 c/m. maxima. Le pouls devient arythmique, avec des pulsations très variables et se ralentit autour de 57.

Pendant dix minutes environ, persiste un état d'excitation bulbaire, avec des oscillations de pression allant de 17 c/m à 9 c/m 2. Les mouvements respiratoires, très précipités, atteignent le chiffre de 72 ; ils sont très superficiels. On a donc là la reproduction typique des effets de l'empoisonnement aigu par la toxine typhique au début de l'intoxication.

Troisième injection : dix minutes après, nouvelle injection de 10 cc. de toxine, dont les effets immédiats apportent des modifications notables. Le pouls est à 81 ; la respiration est régulière à 8 par minute, mais avec une expiration donnant un tracé tremblotant.

La pression est de 13 c/m.

Quatrième injection : dix-huit minutes après le début de l'expérience, dose de 10 cc. Baisse de la pression au cours de l'injection, immédiatement après, des phénomènes d'excitation apparaissent, sans que la pression ni le cœur soient sensiblement modifiés.

Cinquième injection : cinq minutes après la précédente, on injecte 10 cc. de toxine streptocoque, amenant au cours de l'injection des oscillations de pression de 6 c/m, allant de 10 à 16 c/m, sans que le pouls soit notablement modifié dans sa forme.

La respiration est fréquente, au chiffre de 12.

Immédiatement après, phénomènes d'excitation très marqués ;

agitation de l'animal. La respiration devient suspircieuse et atteint vingt-quatre mouvements à la minute ; ces derniers sont réunis par groupes de deux ou trois.

Pouls très influencé par la respiration, petit, à oscillations de faible amplitude : le nombre des pulsations est de 138.

La pression, après avoir atteint un moment 9 c/m, s'élève, pour se maintenir autour d'une moyenne de 16 c/m.

Ces effets immédiats s'atténuent assez rapidement, puisque, trois minutes après l'injection, on compte douze respirations, superficielles et irrégulières. Le pouls est à 23 ; pulsations assez amples. Pression de 14 c/m, en moyenne. Puis, brusquement, six minutes après l'injection de streptocoque, apparaissent des accidents d'une gravité considérable, qui se traduisent : par une accélération de la respiration, qui arrive à 82, avec mouvements profonds, couplés deux à deux ; par une baisse très nette de la pression, qui tombe jusqu'à 4 c/m. de mercure ; par des troubles du rythme cardiaque, consistant en pulsations très irrégulières, au nombre de 120, coïncidant avec une pression moyenne de 10 c/m. Ensuite, les pulsations s'alentissent, présentent des intermittences. Elles atteignent le chiffre de 84, d'amplitude très irrégulière.

Trente-deux minutes après le début, ces phénomènes se poursuivent, puis bientôt se calment, et, pendant une période d'environ vingt minutes, ils présentent une physionomie assez identique à elle-même. On a quatorze respirations, une pression non oscillante de 4 c/m. un pouls bien frappé, à 66, très nettement dicrote.

La température, prise à ce moment, est de 37° 8. Puis, cet état s'améliore : la pression remonte, le pouls devient plus ample. Il y a dix respirations, toujours irrégulières.

Sixième injection : On poursuit l'intoxication. Cinquante-quatre minutes après le début et trente et une minutes après la dernière injection, on introduit une dose de 5 cc. de toxine Eberth. Elle provoque une baisse de la pression, jusqu'à 4 c/m. ; une accélération des mouvements respiratoires réduits à des oscillations, et au nombre de 28. Le pouls diminue d'amplitude et offre quelques intermittences, surtout marquées quelques instants après l'injection. La pression descend jusqu'à 3 c/m. de mercure. Le pouls est petit, mais assez régulier. Puis, les phénomènes s'améliorent,

Septième injection : 5 cc. de toxine Eberth, 1 heure 5 après le début de l'expérience. La pression se relève à 6 c/m. du reste sans grandes modifications. La respiration s'accélère à 24. Le pouls devient extrêmement faible, en conservant à peu près la même fréquence.

Huitième injection : Une heure vingt après le début, on injecte en deux doses un mélange des deux toxines au cinquième (Eberth : 4 pour streptocoque : 1). La pression, peu modifiée, reste à 4 c/m. mais, après chaque injection, la respiration est sensiblement plus rapide qu'auparavant ; les mouvements arrivent au nombre de 36, contre 24, quelques minutes avant. Le pouls, à 87, ne varie guère, assez ample et peu dicrote.

La température est de 39°.

On recherche alors, vers la fin de cette intoxication aiguë, l'état d'excitabilité du pneumogastrique droit. La ligature et la section du nerf provoquent les troubles classiques : accélération de la respiration ; ralentissement du cœur, avec deux pulsations normales séparées par quatre pulsations à peine esquissées, sans modification notables de la pression. Puis on pratique l'excitation du bout périsphérique, au moyen du courant galvanique. Il y a persistance de l'excitabilité normale depuis l'échelle 1 et demie jusqu'à 6 du charriot de Du Bois-Reymond. Chaque excitation, maintenue pendant cinq secondes, s'accompagne des phénomènes classiques. Une excitation, correspondant à la graduation 10 de la bobine, prolongée pendant quinze secondes, amène, après sa cessation, des troubles cardiaques se traduisant d'abord par des intermittences, puis par quelques pulsations de plus longue durée que normalement. L'excitation du pneumogastrique paraît donc à peu près normale.

L'expérience est terminée après une durée totale d'une heure trois quarts. On ne note pas de symptômes généraux.

Mort le soir à six heures.

A l'autopsie, pas de lésions marquées. Du côté du tube digestif, on ne relève pas de traces bien nettes de congestion. Les altérations sont, en tout cas, beaucoup moins accusées que dans le cas précédent.

Comme l'animal de l'expérience I, celui-ci avait reçu en ingestion

plusieurs mois auparavant des bacilles tuberculeux atténués. Il se trouvait donc, au moment de l'expérience, sous le coup de l'infection par le bacille de Koch, bien qu'il ne présentât aucun symptôme pathologique.

EXPÉRIENCE III

Recherche des effets produits par l'injection successive de toxine streptocoque, de toxine Eberth, puis d'un mélange de ces deux toxines. Toxines de même provenance que dans l'expérience précédente.

Chien jaune. Poids : 17 kilos. Température : 39°. Dose totale toxine injectée : Eberth, 68 cc.; streptocoque, 17 cc., soit 4 cc. d'Eberth et 1 cc. de streptocoque par kilog. de poids. L'animal est anesthésié à l'éther pour la vivisection, ce qui provoque une vive excitation.

Au début, la respiration est quasi-incomptable, tant elle est fréquente. Pression soutenue à 16 cm. Pouls bien frappé à 36.

Première injection. — 5 cc. de toxine streptocoque. Au cours de l'injection, il se produit une baisse légère de la tension, qui atteint 13 cm. Le cœur se ralentit légèrement, puis on voit apparaître, quelques instants avant la fin de l'injection, des pulsations très irrégulières dans leur amplitude, et une légère arythmie; on trouve bientôt 87 pulsations. Les renseignements fournis par la respiration demeurent nuls, à cause de l'état d'agitation.

Deuxième injection. — 7 minutes après, deuxième dose de 5 cc. de toxine streptocoque. Respiration toujours incomptable. Les effets sur la pression sont à peu près identiques aux précédents, quoique le cœur semble moins modifié.

Troisième injection. — Une troisième dose de 5 cc. laisse les choses en état, au point de vue de la respiration et de la pression, tandis qu'on compte 78 pulsations, d'amplitude assez variable, peu dicrotées.

Quatrième injection. — La première dose de 10 cc. de toxine Eberth est donnée 17 minutes après le début. Peu de modifications de la pression, qui oscille entre 12 et 13 cm., et on compte 78 pulsations.

Cinquième injection. — Trois minutes après, nouvelle dose de 10 cc. de toxine Eberth. À la fin, on voit quatre ou cinq intermittences. Le cœur est légèrement ralenti : à 72. La pression est de 15 cm.

Sixième injection — Onze minutes après, dose de 10 cc. de toxine Eberth, qui laisse la pression à 15 ou 16 cm.; mais le cœur est très profondément ataxique, en ce sens que les pulsations sont complètement déformées, d'amplitude tout à fait variable. Leur nombre oscille entre 81 et 90. La respiration est plutôt un peu ralentie, quoique toujours très irrégulière.

Onze minutes après, on constate que le cœur est profondément troublé, avec des pulsations très variables dans leur amplitude et passant, en quelques instants, de 71 à 105. Pression : 15 cm.

Septième injection. — Néanmoins, lorsque 47 minutes après le début, on donne encore une dose de 10 cc. d'Eberth, on constate que l'état des grandes fonctions est modifié. La pression n'est plus que de 12 cm., avec des fléchissements passagers à 10 cm. $\frac{1}{2}$. Il est toujours difficile d'interpréter la respiration. Cependant, elle se ralentit un peu dans son ensemble, tout en demeurant irrégulière d'amplitude. Les pulsations sont plus fréquentes, également irrégulières : 120 par demi-minute,

Cinquante-cinq minutes après le début, la température est de 38°,4.
Huitième injection. — 10 cc. d'Eberth, donnés une heure après le commencement de l'expérience, provoquent, pendant l'injection même, une baisse de la pression à 9 cm. $\frac{1}{2}$. Puis, brusquement, vers la fin, la respiration se ralentit. L'intensité des contractions cardiaques s'affaiblit, en même temps que leur rythme se modifie d'instant en instant, et qu'on voit le nombre des pulsations passer de 90 à 47. La respiration, à partir de ce moment, devient très facile à compter et donne une moyenne de 42.

Neuvième injection, — Dernière dose de 10 cc. d'Eberth, faite une heure et quart, après le début. Au cours de l'injection, le cœur se ralentit à 75. Ses contractions sont plus énergiques, mais extrêmement variables d'intensité. La pression reste fixe, autour de 11 c/m. La respiration se ralentit et devient irrégulière après l'injection.

Dixième injection. — Enfin une heure vingt après le commencement de l'expérience, dernière dose de 10 cc. du mélange des

deux toxines au cinquième (Eberth : 8 pour streptocoque : 2), Effets immédiats et tardifs identiques aux troubles relatés jusqu'à présent. La pression est fixe, à 13 c/m. environ, Le cœur est très ralenti, à 18. Respiration toujours accélérée, mais régulière.

On recherche alors, à une heure et demie du début, quel est l'état d'excitabilité du pneumogastrique. Celui-ci ne semble pas modifié, ni en plus ni en moins. Peut-être pourrait-on dire toutefois, que l'excitabilité a tendance à être augmentée, car une excitation galvanique portée sur le bout central pendant quinze secondes, amène un ralentissement très notable du cœur, sans intermittences toutefois, avec une baisse notable de la pression.

L'expérience prend fin une heure cinquante après le début. La température est de 39°8.

L'animal a survécu, sans présenter de troubles appréciables.

Il était parfaitement sain, et n'avait servi antérieurement à aucune autre expérience.

EXPÉRIENCE IV

Recherche de l'action successive de la toxine streptocoque, puis de la toxine Eberth.

Chien noir, 22 kil. 500. Température : 39°8. Dose totale de toxine : 28cc. de streptocoque et 3 cc. 7 d'Eberth par kilogramme de poids vif.

Tout d'abord, l'animal, assez agité, a une respiration rapide. La pression assez soutenue, oscille entre 12 et 15 c/m de mercure. Le cœur bat à 87 à la demi-minute,

Première injection, — Vu le poids élevé du sujet, on donne une forte dose de toxine streptocoque, destinée à sensibiliser l'organisme, vis-à-vis de la toxine Eberth. Au milieu de l'injection, on note une baisse de pression qui tombe de 15 à 9 c/m. Puis, quelques instants après la fin de l'injection, se produit une élévation secondaire, amenant le maximum de pression à 17 c/m. Cette élévation ne persiste du reste que quelques secondes, la pression redescendant par de grandes oscillations de 3 c/m d'amplitude jusqu'à un minimum de 9 c/m.

Après une nouvelle onde d'ascensions secondaires atteignant 15 c/m la pression continue à baisser pour atteindre des minima de 42 c/m 7 et 3 el.m La respiration, jusque-là accélérée diminue brusquement de fréquence : on peut compter 24 mouvements respiratoires, d'abord très irréguliers dans leur durée, puis on a une sorte de convulsion des muscles respiratoires, s'accompagnant de mouvements informes. Ceux-ci coïncident avec la plus basse pression,

Pendant toute cette phase, le pouls s'accélère, et parallèlement à la baisse de pression. On a 135 pulsations régulières. Après la fin de l'injection et à partir du moment où le manomètre marque 9 c/m, le pouls devient filiforme, s'accélère à 150 ; en certains points, le tracé est représenté par une ligne à peine ondulée, sans arythmie véritable. Cet état se maintient pendant environ cinq minutes. Puis, cinq minutes après l'injection et pendant un laps de temps de dix minutes, les phénomènes présentent l'aspect suivant : une pression non oscillante fixée à 9 c/m et demi, un cœur ralenti, ballant de 36 à 51, mais donnant des pulsations amples, bien frappées et d'une régularité parfaite. La respiration est à 42 la minute.

Deuxième injection. — 17 minutes après le début, on injecte une première dose de 10 cc. de toxine Eberth, qui laisse les choses en l'état du côté de la respiration, mais provoque une élévation secondaire de la pression jusqu'à 13 centimètres et fait apparaître du côté du cœur qui est toujours ralenti, des phénomènes arythmiques et des intermittences.

Troisième injection. — 27 minutes après le début, nouvelle dose de 10 cc. de toxine Eberth. Baisse de la pression et minimum de 7 cm. 2, suivi d'une élévation compensatrice à 14 centimètres. Cependant, le cœur précipite ses battements, qui donnent 123 pulsations, régulières, mais sans amplitude. Respiration légèrement modifiée dans son rythme, mais redevenant bientôt quasi-normale.

Quatrième injection. — A 37 minutes du début, 10 cc. de toxine Eberth. Elle modifie peu, à cette phase moyenne de l'intoxication, l'état précédemment noté : cœur, pression et respiration.

Cinquième et sixième injections. — 2 doses consécutives de 10 cc. d'Eberth, à 45 et 51 minutes du début. Effets identiques : baisse de la pression à 8 cm. 1/2, puis élévation secondaire, la

ramenant à 11 et 12 centimètres. Accélération, puis ralentissement du cœur, avec ataxie de ses mouvements et irrégularité des pulsations. Phénomènes d'excitation des centres respiratoires au cours de l'injection, suivis d'un arrêt assez prolongé de la respiration, puis d'un ralentissement. Température à ce moment, 38°9.

Septième et huitième injections. — On observe, après deux nouvelles doses de 10 cc., faites 1 heure et 1 h. 7 après le début, des phénomènes analogues aux précédents, sauf, toutefois, une tendance manifeste de la pression à baisser dans son ensemble vers 9 ou 10 centimètres. Le cœur est régulier, à 108.

Neuvième injection, — A une heure et quart du début, 10 cc. d'Eberth font apparaître des intermittences et presque un arrêt du cœur pendant 2 secondes. La pression fléchit à 6 cm. 2. Cet état s'accompagne à plusieurs reprises de mouvements respiratoires convulsifs, avec agitation et troubles dans le rythme. Le nombre des respirations est de 22, d'intensité moyenne.

Dixième injection. — La pression restant basse, le cœur ralentit et dicrole, on termine par une injection de 10 cc. du mélange des deux toxines au cinquième (Streptocoque : 1, pour Eberth : 5). Au cours de l'injection, poussée lentement, on a les mêmes phénomènes d'intermittence soutenue pendant 2 secondes et demie, avec baisse parallèle de la pression.

Onzième injection. — 5 cc. du même mélange modifient peu l'état de choses.

Lorsque l'expérience prend fin après une durée de 1 h. 52, la pression est de 6 centimètres. Les mouvements respiratoires, réguliers, sont au nombre de 11, le cœur extrêmement irrégulier, et l'on voit une pulsation d'une intensité moyenne séparée de la suivante par une série de 3 ou 4 ondulations à peine appréciables.

Dans la suite, l'animal n'a pas offert de symptôme particulièrement grave. Les phénomènes observés se sont réduits à un certain degré d'abattement, avec perte de l'appétit, sans autre trouble digestif.

EXPÉRIENCE V

Recherche de l'action des toxines streptocoque, Eberth et staphylocoque sur un organisme sensibilisé antérieurement par les toxines Eberth et streptocoque.

Chien noir, de l'expérience IV, qui n'avait pas présenté depuis lors de phénomènes importants, en dehors d'un certain état d'abattement.

Poids actuel : 18 kil. Température, 35°. L'animal qui a déjà reçu 28 cc. de toxine streptocoque et 82 cc. de toxine Eberth, va recevoir d'abord 15 cc. de toxine streptocoque seule, puis 35 cc. d'Eberth. On fait suivre cette imprégnation de 10 cc. de toxine streptocoque ; on termine par 10 cc. d'un mélange des trois toxines à parties égales, soit 1 cc. de streptocoque, 2 cc. d'Eberth et 0 cc. 72 de staphylocoque par kilogramme de poids vif.

Au début la pression est de 14 c/m. Le pouls est à 90, régulier, bien frappé, la respiration est à 18 ; mouvements réguliers, de moyenne intensité.

Première et deuxième injections. A cinq minutes de distance, on pratique deux injections de 5 cc. de toxine streptocoque, qui ne donne aucune modification de la pression. Quelques instants après, élévation manifeste de la ligne des maxima, qui de 23 passe à 28. Cette élévation passagère ne se maintient pas. Le pouls et la respiration restent sans changement appréciable.

Troisième injection ; dix minutes après, première dose de 10 cc. de toxine Eberth. Pouls à 84, donc pas sensiblement modifié. La pression reste identique. Respiration plutôt un peu ralentie.

Quatrième injection : Mêmes effets produits par une nouvelle dose de 10 cc. de toxine Eberth, faite quelques instants après la précédente.

Cinquième injection : On recherche alors l'action de la toxine staphylocoque : 5 cc. sont injectés vingt minutes après le commencement de l'expérience. Effets immédiats à peu près nuls. Mais au bout de deux minutes la pression baisse jusqu'à 10 c/m, assez nota-

blement oscillante. Elle remonte quelques instants après à 15 c/m, puis établit sa ligne autour de 12.

Corrélativement, les battements cardiaques diminuent d'amplitude, en s'accélégrant tant soit peu ; ils sont à 96. On voit s'ébaucher quelques signes d'arythmie. La respiration devient ataxique : à trois ou quatre respirations profondes et lentes avec expirations tremblées, succèdent des mouvements irréguliers, coïncidant avec de l'agitation.

Sixième injection : La répétition d'une dose de 5 cc. de toxine staphylocoque faite quelques minutes après et à une demi heure du début, produit, quelques secondes après la pénétration, une altération passagère de la contractilité cardiaque, caractérisée par des irrégularités et des pulsations d'amplitude variable, au nombre de 96. Simultanément, les centres respiratoires influencés donnent des variations des mouvements.

La pression reste à 11°

Septième injection : On répète l'intoxication typhique, avec 10 cc. de toxine (trente cinq minutes du début).

Pas de modification appréciable pendant l'injection. Aussitôt après, la pression passe par les chiffres de 10, 15, 8.4 et 13 c/m de mercure, pour donner, en dernier lieu, une moyenne de 11, au-dessous de laquelle elle ne cessera de descendre jusqu'à la fin de l'expérience. Le cœur s'accélère et bat à 105. Mouvements respiratoires absolument ataxiques, déformés, à peu près impossibles à compter, au nombre de 40 à 44, mais de façon très approximative. Dans le décours de cette crise, on voit se manifester des intermittences très nettes.

Huitième injection. — Trois quarts d'heure après le début, on combine l'action des trois toxines, Eberth, Streptocoque et Staphylocoque, en injectant 5 cc. du mélange à parties égales. Pas de troubles importants pendant l'introduction même ; mais, peu après la fin, apparaissent les mêmes troubles respiratoires, tandis que se reproduisent, tout en s'accusant, les intermittences signalées plus haut. En quelques secondes, le cœur passe de 90 à 63 à la demi-minute. La pression fléchit par places jusqu'à 7 centimètres. Cet état aigu dure peu, puis se calme.

Neuvième injection. — 45 minutes après le début, on donne une autre dose de 5 cc. du même mélange. Celle-ci fait baisser la pression qui oscille entre 8 et 9 centimètres. Elle accélère, sans les troubler, les mouvements respiratoires, tandis que le cœur demeure relativement régulier. Néanmoins, les centres bulbaires paraissent touchés.

Dixième injection : En effet, 5 cc. de toxine streptocoque, une heure après le début, provoquent des intermittences qui se reproduisent, en s'éloignant au moment de l'injection.

Onzième injection : 5 cc. de toxine Eberth ne font qu'accuser les troubles du rythme cardiaque, provoquant des intermittences, qui durent de une seconde à une seconde et demie, sans cesser de se reproduire jusqu'à la fin de l'expérience, bien que le cœur ait conservé un rythme à 81. La pression est de 6 c/m. La respiration à 18.

Une heure et demie après, on constate des phénomènes toniques, avec extension des membres. Diarrhée sanglante. Au bout d'une demi-heure de durée de ces symptômes, on voit fléchir progressivement la pression. Les intermittences cardiaques s'accroissent. Quelques vomissements apparaissent, sans caractères bien particuliers.

Mort deux heures après le début de l'expérience.

EXPÉRIENCE VI

Recherches des effets dus à l'injection primitive dans un organisme sain d'un mélange des trois toxines Eberth, Streptocoque et staphylocoque.

Chien jaune; poids: 15 kilogs.

Doses totales des toxines injectées : Eberth : 24 cc. ; Streptocoque : 15 cc. et demi ; Staphylocoque : 15 cc. et demi. Soit : 1 cc. 6 d'Eberth, et 1 cc. des deux autres toxines par kilogramme de poids vif, environ.

Au commencement de l'expérience, la pression est à 14 c/m. Le cœur bat à 81. On compte vingt respirations.

Première injection : 10 cc. du mélange à 5 cc. Eberth pour 3 cc. et demi streptocoque et 1 cc. et demi staphylocoque. Au cours de l'injection, pas de modifications appréciables. Quelques instants après, phénomènes d'excitation, cris, agitation. La respiration s'accro-

lère en passant par 24, pour devenir bientôt incomptable. La pression s'abaisse par oscillations successives pour tomber à 4 c/m. 2. Parallèlement le cœur s'accélère, et monte jusqu'à 150; pulsations bien frappées. Pas d'irrégularités, pas d'intermittences.

La respiration passe d'abord par une phase de ralentissement, à 12, puis remonte à 22. Le cœur, régulier, bat à 63. La pression s'est relevée à 12 c/m. de mercure.

Deuxième injection. — Cinq cc. du mélange, à raison de 5 cc. toxine Eberth pour 1 cc. 1/2 streptocoque et 3 cc. 1/2 staphylocoque.

Pas de changements notables dans la pression, qui ne descend pas au-dessous de 11 cm. Mais immédiatement après l'injection, le cœur devient extrêmement petit, s'accélère à 90, puis apparaît une phase pendant laquelle les pulsations sont tout à fait irrégulières, ataxiques, avec contractions soutenues, présentant sur le graphique un plateau sans accident de dirotisme. Cependant, pas d'intermittences. La respiration est à 30. Les mouvements respiratoires et les oscillations de la pression influent considérablement sur le nombre des battements du cœur. La respiration se ralentit bientôt, se régularise, et donne un chiffre de 18.

Troisième injection. — Nouvelle dose du même mélange, donnée dix minutes après. Elle provoque une élévation de la pression, qui atteint 14 cm., élévation qui se soutient pendant un temps assez long. Le cœur subit une phase d'accélération vers la fin de l'injection. Le rythme reste ainsi accéléré dans la suite; on trouve 78 pulsations.

Divers incidents de l'expérience (coagulations dans la canule carotidienne) obligent à laisser échapper une certaine quantité de sang, si bien qu'à partir de ce moment, les conditions expérimentales sont, de ce fait, passablement modifiées.

Néanmoins, ces réserves étant faites, nous donnons les résultats consécutifs à trois injections de 10 cc. chacune, faites avec un mélange à parties égales de trois toxines considérées.

Quatrième injection. — Vingt-cinq minutes après la précédente. La pression est à ce moment de 11 cm. 4. La respiration est à 18. Le cœur bat à 117.

L'injection provoque une agitation et des troubles respiratoires,

caractérisés par des respirations inégales, suspicieuses, très modifiées dans leur traduction graphique. La pression, après une élévation très passagère à 13 cm., fléchit à 9 pour se maintenir ensuite, très oscillante, entre 12 et 11 cm. Le cœur bat aux environs de 135.

Cinquième injection. — Quatre minutes après la dernière, deuxième dose de 10 cc. du même mélange.

La pression, qui était remontée dans l'intervalle à 13 cm., s'abaisse à 9. Elle continue à fléchir par la suite et de plus en plus.

Sixième injection. — Même dose. La pression, qui a passé par des chiffres de 8 cm. $\frac{1}{2}$ et 8 cm., tombe à 5 cm. $\frac{1}{2}$. La respiration est ralentie, avec 8 mouvements par minute, séparés les uns des autres par des pauses intermédiaires. Le cœur est à 96, sans intermit- tences ni modifications des pulsations.

L'expérience prend fin à ce moment.

En somme, et les réserves faites plus haut étant maintenues, nous voyons se produire les effets classiques de la toxine staphylocoque, c'est-à-dire l'hypotension et l'accélération consécutive du cœur. Il semble, en second lieu, qu'une nouvelle injection, avec une propor- tion plus forte de la même toxine, puisse donner des troubles du rythme cardiaque ne relevant pas uniquement des phénomènes vaso-dilatateurs.

Examinons à présent les différents phénomènes enre- gistrés sur ces tracés et voyons quelles sont les déduc- tions qu'on peut tirer de leur étude.

RÉFLEXIONS GÉNÉRALES

Les faits que nous avons observés ne font que confir- mer les idées, depuis longtemps admises, concernant l'extrême variabilité d'action des toxines exoplasmiques du bacille d'Eberth. Maupin (thèse de Lyon, 1907) avait obtenu par l'injection de ces toxines chez le chien, des effets cardiaques nettement accentués, effets consistant

en un ralentissement remarquable des battements, pouvant même aboutir à un arrêt en diastole. Chantemesse, se plaçant dans des conditions différentes, mais néanmoins encore comparables, avait observé, lui aussi, cette bradycardie, et la cessation des contractions du cœur. Pour notre part, nous avons employé une toxine de même origine que celle utilisée quelques mois auparavant par Maupin (Expérience V.) Nous avons obtenu des effets sensiblement différents, sans doute en raison de ce vieillissement. Ce n'est qu'à l'aide de doses répétées, et après une intoxication déjà profonde réalisée par des doses multiples de toxine streptocoque et de toxine staphylocoque, que nous avons pu constater des modifications appréciables du pouls et de la pression. C'est qu'en effet, à côté de la notion de variabilité des effets paraît s'imposer une deuxième constatation : contrairement à ce que l'on pourrait attendre, ces toxines éberthiennes sont relativement peu actives dans leurs effets cardio-vasculaires. Elles troublent certainement beaucoup moins profondément les phénomènes circulatoires que ne le font d'autres poisons microbiens.

Y a-t-il des causes qui paraissent influencer ce pouvoir pathogène? On sait, tout d'abord, qu'il existe à ce point de vue plusieurs variétés de bacilles, dont l'identité morphologique n'implique pas une identité dans les phénomènes sécrétoires. Nous avons injecté, dans l'expérience III, par exemple, les produits solubles d'un microbe appartenant à une souche très voisine de la première, et qui paraissait être assez virulent : les modifications apportées par leur introduction dans l'organisme animal, quoique peu considérables au début de l'expé-

rience, ont cependant dépassé en intensité celles de l'expérience V.

MM. Rodet et Courmont ont fait ressortir les rapports existant entre l'activité des toxines du staphylocoque et leur mode de préparation. La culture filtrée sur porcelaine, disent ces auteurs, est très peu toxique, en raison de la rétention par le filtre de nombreuses substances. Par contre, les substances précipitables par l'alcool sont très actives vis-à-vis du chien, plus toxiques même que la toxine totale, et ce fait peut s'expliquer par l'élimination des corps antagonistes. Enfin, d'une manière générale, les cultures filtrées ou chauffées perdent assez rapidement, en vieillissant, une partie de leurs propriétés. Ces données, très précises, sont à rapprocher des notions identiques que l'on possède sur les produits solubles du bacille d'Eberth.

À côté de la graine, il faut considérer le rôle du terrain. Si les modalités réactionnelles sont en rapport avec la qualité du poison, elles sont également inhérentes à l'état antérieur du sujet et sa susceptibilité personnelle. Il est impossible d'apprécier à sa valeur exacte le facteur individuel dans ses rapports avec la constitution de l'animal. Ce qu'il est plus facile de faire entrer en ligne de compte, ce sont les intoxications auxquelles il a pu être soumis antérieurement. C'est ce qu'il faut remarquer à propos de nos expériences I et II. Les deux chiens qui avaient reçu auparavant des bacilles de la tuberculose très atténués, ont succombé plus rapidement que les autres. Et pourtant, il y avait fort longtemps qu'ils avaient été soumis à cette infection, dont on n'a pu, d'ailleurs, retrouver aucune trace appréciable, au moment de l'autopsie.

L'importance du facteur « individu » s'applique non seulement aux intoxications par l'Eberth mais aussi à celles du streptocoque et du staphylocoque.

Il faut remarquer toutefois, que cette variation dans l'intensité des phénomènes, n'entraîne pas à sa suite des modes réactionnels différents. Ceux-ci restent généralement les mêmes. C'est une simple question de degré.

Ceci posé, voyons le rôle de chaque toxine prise en particulier.

I. — EFFETS DE LA TOXINE EBERTH

Quels sont en règle générale les troubles inhérents à l'intoxication typhique?

Il ressort de ces expériences, que la toxine Eberth donne incontestablement des modifications de la pression sanguine. Celle-ci baisse de façon à peu près constante, et dans des proportions moyennes, rarement très accusées (voir expérience II). Plus apparents sont les effets cardiaques de la toxine. Ils consistent en troubles du rythme : les pulsations sont augmentées de nombre, et deviennent très irrégulières dans leur amplitude. Ces particularités s'observent au cours de l'expérience II, dans laquelle on rencontre même quelques intermittences, après la sixième injection. Dans cette expérience l'Eberth avait été introduit primitivement, sans que l'organisme ait été sensibilisé par aucun autre poison. Mais ces effets sont beaucoup plus apparents, lorsqu'on a fait précéder l'injection d'un certain nombre de doses de toxine streptococcique, par exemple. C'est ce que nous voyons sur le tracé de l'expérience III. Au moment de

la cinquième injection, soit à la deuxième dose de toxine Eberth, le graphique révèle une véritable ataxie de la systole cardiaque, qui s'accroît avec une nouvelle quantité de toxine. Il y a des intermittences, des faux-pas ; les pulsations sont très déformées et d'amplitude très-irrégulière, quelquefois dicrotiques.

A vrai dire, ces troubles du rythme ne se produisent guère qu'après des doses moyennes. Au début, on ne trouve qu'un simple éréthisme cardiaque. Nous n'avons jamais rencontré nettement d'arrêt en diastole, comme Chantemesse en a observé dans la circulation artificielle, ou comme Maupin en a obtenu dans ses expériences.

Dans le décours de cette intoxication, la respiration perd ses caractères normaux, et devient irrégulière, à peu près constamment. En ce qui concerne son rythme, les effets sont variables, les mouvements sont souvent plus fréquents, mais parfois aussi ralentis, comme dans l'expérience II, au cours de la troisième injection. Le fait est assez net dans l'expérience III, où les mouvements respiratoires, d'abord précipités, s'espacent vers la troisième dose pour tomber à 42, après la huitième. En tout cas, il n'y a pas ici d'accélération, à la fois constante et très accusée comme dans l'intoxication par les poisons du streptocoque ou du staphylocoque.

Ainsi donc, la toxine typhique, donnée à un sujet jusque là parfaitement sain, apporte des troubles aux grandes fonctions de l'organisme. La révolution cardiaque est profondément altérée, ainsi qu'en témoigne sa traduction graphique. Elle avorte parfois, donnant lieu à des intermittences. Si la pression subit une baisse

indéniable, celle-ci est toujours très relative. En somme, et nous conservons sur ce point la même opinion que Maupin, la toxine typhique semble avoir des effets plutôt cardiaques que vaso-moteurs.

II. — EFFETS DE LA TOXINE STREPTOCOQUE

Ce qui frappe en premier lieu, lorsqu'on examine le tracé, c'est la baisse de la pression. Celle-ci est évidente et déjà très accusée au cours même de l'injection. Elle tombe de 15 à 9 cm. de mercure pendant l'expérience IV, et ceci dès la première dose. Il s'agit même parfois d'une véritable chute arrivant par une série de brusques oscillations à donner un chiffre de 3 cm. 7 de mercure à un moment donné. C'est là un fait qui, nous l'avons vu, était loin d'être marqué avec la toxine Eberth.

Par contre le rythme cardiaque conserve presque toute son intégrité; il n'y a pas d'intermittences, du moins au début de l'intoxication. Sans doute, le cœur est ralenti. Mais, à ce stade, le phénomène étant bien peu marqué, ne peut-on pas se demander s'il s'agit d'un trouble primitif ou seulement d'un trouble secondaire, fonction de cette hypotension?...

A mesure que l'intoxication progresse, le ralentissement cardiaque ne fait que s'accuser (exp. I), et il arrive un moment où l'on ne trouve plus que 58 pulsations contre 84 au début de l'expérience. Enfin les dernières injections, qui saturent en quelque sorte l'organisme, provoquent au contraire une accélération du cœur avec pulsations petites, réduites quelquefois à une simple ondulation.

La respiration devient irrégulière. Elle est toujours

accélérée : on a 12 mouvements au début de l'expérience puis 22 après la première et 30 entre la troisième et la quatrième.

Quant au rythme du cœur, il demeure intact pendant fort longtemps. Nous avons noté dans l'expérience I, après la quatrième injection, que le cœur reste assez énergique, que les pulsations sont à un chiffre voisin des précédentes et bien soutenues. Ce n'est qu'après une véritable imprégnation des tissus, alors que la dose de toxine dépasse 3 c. cubes par kilogr. de poids que l'on peut trouver quelques signes de ces altérations du rythme proprement dit.

On observe donc un ralentissement du cœur, avec pulsations normales et sans arythmie.

Par contre la respiration est sérieusement troublée, et toujours plus fréquente.

On pourrait dire, en résumé, que la toxine du streptocoque aurait une double action : d'abord, une action cardiaque frénatrice, puis une action vasculaire hypotensive. Et, à ce double titre, elle mériterait d'être placée dans un cadre intermédiaire aux produits solubles de l'Eberth, presque uniquement cardiaques, et aux poisons du staphylocoque, surtout vaso-moteurs.

Nous sommes donc en possession de deux agents toxiques doués de propriétés assez différentes. Il est légitime de se demander quel est celui qui prédomine dans ses déterminations, lorsqu'on les introduit simultanément ou successivement dans la circulation veineuse.

Diverses combinaisons peuvent être envisagées, selon les quantités de l'une et de l'autre toxines injectées. Et l'on peut s'attendre à observer des accidents parfois dis-

semblables, étant donné les notions établies depuis longtemps sur l'influence de la dose dans les processus toxiques. Il convient de rappeler ici les exemples de l'opium, de la digitale dont les effets thérapeutiques et toxiques sont fort différents, même diamétralement opposés.

Action successive de la toxine Eberth, puis de la toxine streptocoque.

L'Eberth donne les modifications dont nous avons parlé plus haut : nous n'y reviendrons pas.

Mais il est certain que le streptocoque paraît doué de propriétés nouvelles vis-à-vis de cet organisme sensibilisé par l'Eberth.

Ce sont tout d'abord des phénomènes d'excitation bulbaire extrêmement accusés : ils se traduisent par une agitation de l'animal qui coïncide très exactement avec l'injection, puis par des troubles respiratoires. Les respirations sont brèves, saccadées, avec expirations sursitaires. Ce qui est particulièrement frappant et ce que l'on n'avait pas relevé dans les intoxications précédentes, ce sont les altérations du rythme respiratoire lui-même : les mouvements sont groupés par deux ou trois, ce qui s'observe dès la première dose de toxine streptocoque.

Du côté de la circulation, on voit la pression s'abaisser à 9 centimètres de mercure quelques instants après l'introduction de cette toxine. 9 minutes après, elle est tombée à 4 centimètres. Il y a, en outre, des troubles remarquables du côté du rythme : nous avons ici des pulsations très variables d'amplitude avec polycrotisme, mais surtout des intermittences, phénomènes que la toxine streptocoque injectée seule n'avait pas donnés primitivement.

On peut dire en somme que l'association de la toxine streptocoque injectée à la suite de la toxine Eberth provoque des modifications qui paraissent plutôt appartenir à cette dernière.

Il ne faut pas, du reste, oublier qu'au moment considéré, l'organisme était sous le coup d'un empoisonnement déjà notable, ce qui prête évidemment à des objections. Cependant, on ne peut nier, par contre, que les faits coïncident exactement avec la première injection de la seconde toxine, et cette coïncidence, si c'est là un cas purement fortuit, permet de prendre la chose tout au moins en considération.

*Action successive de la toxine streptocoque;
puis de la toxine Eberth.*

Ici, à l'inverse de l'expérience précédente, on met d'abord l'organisme de l'animal sous l'influence du poison du streptocoque (expériences III et IV).

La première dose de toxine Eberth provoque une élévation secondaire de la pression qui atteint 13 centimètres de mercure, alors que précédemment elle s'était réglée autour de 9 centimètres $1/2$. Le nombre des pulsations est considérablement diminué, puisqu'il passe de 90 à 57.

Dès la première dose également, on observe des troubles du rythme, avec intermittences, qui se montrent ainsi de façon tout à fait précoce.

Après la neuvième injection, dans l'expérience IV, il semble que le cœur s'arrête pendant 2 secondes : le tracé semble tout au moins l'indiquer tant il est rectiligne.

La pression baisse de plus en plus, elle atteint six centimètres vers la fin du tracé. A ce moment, l'arythmie

n'a fait que se confirmer. On observe même une sorte d'arythmie rythmée, toutes les quatre ou cinq pulsations sont nettement marquées; les pulsations intermédiaires étaient réduites à une série d'oscillations sans amplitude.

Cette particularité se produit au maximum, sous l'influence du mélange des deux toxines, Eberth et streptocoque.

Il semble donc que la toxine Eberth ait son action renforcée par la sensibilisation de l'organisme sous l'influence d'une injection préalable de toxine streptocoque. Cette action est renforcée au double point de vue de l'intensité et de l'époque d'apparition des effets. Les altérations du rythme sont plus promptes à se manifester : elles surviennent ici de façon presque immédiate, contrairement à ce qui se passe dans l'intoxication éberthienne pure. Et pourtant, l'état des fonctions générales n'est pas tellement troublé que l'on puisse invoquer comme explication le collapsus du sujet en expérience,

Le mélange au cinquième des deux substances n'apporte pas de grandes modifications, tout en laissant persister les phénomènes précédents. Mais il est bon de remarquer que la capacité réactionnelle de l'animal est alors très fortement émoussée par l'intoxication précédente. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que, dans les conditions où nous nous sommes placé, aucune des deux toxines n'a prédominé sur l'autre.

III. — ACTION DES TOXINES EBERTH, STREPTOCOQUE ET STAPHYLOCOQUE SUR UN ORGANISME AYANT SUBI UNE INTOXICATION ANALOGUE PLUSIEURS JOURS AUPARAVANT.

Les intoxications précédentes étant, en somme, très

différentes des faits que l'on observe en clinique, nous avons songé à réaliser une intoxication sur l'animal de l'expérience IV, qui avait survécu, sans présenter de troubles extrêmement marqués. Nous pouvions espérer nous rapprocher ainsi, bien que très approximativement, d'un cas de pathologie humaine, où un sujet, sous le coup de l'infection typhique, serait atteint par une infection secondaire, à streptocoque ou à staphylocoque par exemple, venant ajouter un nouveau facteur dans l'évolution du typhus préexistant.

On était en droit de penser que la sensibilité du sujet serait plus grande. Il n'en a rien été. Le streptocoque donne peu de signes : à peine une élévation légère de la pression, qui, d'ailleurs, ne se maintient pas. L'Eberth n'influence pas davantage le tracé, au cours des premières injections du moins. Ce n'est qu'après une intoxication déjà massive par les trois toxines qu'une nouvelle dose d'Eberth arrive à reproduire une chute bien nette de la pression et des intermittences.

Quoiqu'il en soit, on peut dire que les conséquences de l'intoxication sont ici beaucoup moins graves que chez un sujet neuf. Il paraît y avoir une immunité organique relative à ces toxines, créée par l'introduction antérieure dans l'économie de ces mêmes poisons.

Nous avons alors cherché, chez ce même sujet, si l'introduction de la toxine du staphylocoque laisserait l'organisme aussi indifférent en quelque sorte, que le poison précédent.

Ainsi qu'on peut le voir dans l'expérience V, cette toxine produit une baisse notable de la pression, coïncidant avec une accélération des battements du cœur. La

pression est, en même temps, très variable puisqu'elle descend à 10 c/m pour remonter à 15 et descendre de nouveau autour de 12. Les troubles de la respiration se précisent et l'on peut relever sur le tracé des séries de trois à quatre mouvements, d'amplitude normale, séparés par des respirations régulières et superficielles. Ces observations concordent avec celles qui sont reproduites dans la thèse de Maupin.

Le staphylocoque porte donc son action sur les centres nerveux circulatoires et respiratoires. S. Arloing a mis depuis longtemps cette influence en lumière, en ce qui concerne les centres vaso-dilatateurs.

Cette intoxication intercurrente par des produits d'une autre nature a paru développer la sensibilité à l'action de la toxine Eberth. Celle-ci provoque alors les troubles habituels : l'arythmie, les intermittences, des phénomènes surtout cardiaques en un mot (expérience V. Septième injection) Le streptocoque, introduit secondairement dans la circulation, produit de même des intermittences, qu'il ne semble pas capable de donner seul. Cette constatation permettrait peut-être de juger l'importance d'une intoxication surajoutée, même à dose légère, et dans un organisme qui paraissait doué d'une résistance supérieure à la normale.

Nous pouvons dégager de ces expériences une idée d'ensemble, qui nous permet d'arriver à une conception pathogénique au moins approximative. Deux points ressortent de l'examen de nos tracés. Tout d'abord, il y a des effets communs aux trois toxines que nous avons étudiées.

Ce sont les actions vaso-motrices, généralement hypo

tensives. En second lieu, nous voyons que chaque toxine a des propriétés qui lui sont propres et peuvent, dans une certaine mesure, servir à la caractériser. Les poisons de l'Eberth semblent agir avec élection sur le rythme cardiaque. Les modifications de la pression appartiennent plutôt aux toxines du staphylocoque, qui provoquent une hypotension ordinairement très marquée. Les produits solubles élaborés par le streptocoque, enfin, se localisent à la fois sur les centres respiratoires et circulatoires. Du côté de la respiration, on observe alors des perturbations du rythme, parfois une véritable ataxie. Du côté de la circulation, les phénomènes cardiaques sont l'accessoire. Les phénomènes vaso-moteurs sont, au contraire, la règle. Mais, leur nature n'est pas bien exactement déterminée. Nous avons vu, en effet, que la pression, bien que toujours modifiée, augmente ou diminue selon les cas.

La connaissance des actions communes aux trois groupes de poisons permet de comprendre les effets assez mal caractérisés que produit l'injection du mélange des trois toxines.

Effectivement, on observe à la fois des modifications du rythme cardiaque qui peuvent être rapportées à l'Eberth, des variations de pression, dues sans doute au staphylocoque et des phénomènes respiratoires qui doivent être liés à l'intervention des toxines de streptocoque. Mais, aucun de ces trois poisons n'a une action vraiment dominante et qui s'impose à l'esprit de l'observateur.

Nous dirons peu de choses de l'état d'excitabilité du pneumogastrique, au cours de ces intoxications. Toutes

les fois où nous l'avons recherché (expériences II et III), il nous a paru à peu près exactement semblable à ce qu'il est chez un sujet normal.

Peut-être pourrions-nous dire que les effets que donne l'excitation galvanique sont légèrement exagérés. Mais nous n'avons pas eu de résultats suffisamment précis pour l'affirmer.

CONCLUSIONS DE CES EXPÉRIENCES

1° La pathogénie des troubles cardiaques résultant de l'intoxication par le poison typhique, reconnaît des causes multiples. A côté d'une action directe sur le myocarde, le poison peut agir sur le système nerveux, intrinsèque ou extrinsèque du cœur, et sur les centres bulbaires.

2° Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé, nous croyons pouvoir relever une action vaso-motrice commune aux toxines microbiennes, et des effets particuliers à chacune d'entre elles. Les toxines du bacille d'Eberth paraissent provoquer surtout des troubles du rythme cardiaque. Celles du staphylocoque ont plutôt une action hypotensive. Celles du streptocoque provoquent des désordres respiratoires et vaso-moteurs de moyenne intensité.

3° Les intoxications associées ont une influence certaine sur la production plus constante des troubles cardiaques, voire même sur leur exagération.

1) Les toxines de streptocoque renforcent les effets de celles de l'Eberth, qu'elles rendent plus précoces.

2) Les toxines de l'Eberth sensibilisent l'organisme à l'égard des poisons du streptocoque et peuvent même modifier légèrement la réaction du sujet à cette intoxication.

3) Les produits solubles du staphylocoque provoquent une hypertension plus accusée, lorsqu'ils sont introduits dans un organisme ayant déjà reçu les deux autres toxines.

Ils paraissent exercer eux-mêmes une action favorisante à l'égard de ces dernières.

4° L'injection d'un mélange des trois toxines considérées ne révèle pas d'action prédominante nette. Les troubles engendrés participent des actions propres à chacune d'elles.

5° L'action du pneumogastrique sur le cœur n'a pas paru notablement modifiée, au cours de nos expériences.

DEUXIÈME PARTIE

Étude Histologique

Cette deuxième partie est consacrée, comme son nom l'indique, à l'étude des altérations de structure que l'on peut relever dans le tissu myocardique du fait de la toxine typhique. C'est, après l'examen de la physiologie pathologique, la vérification anatomique, qui doit être le complément nécessaire de la première.

Dans un premier chapitre, nous passerons en revue les diverses lésions qui ont été décrites par les différents auteurs. La seconde moitié sera consacrée à nos recherches expérimentales. Et, ici comme pour la physiologie, pour les mêmes raisons que nous avons exposées précédemment, nous donnerons les résultats obtenus à l'aide des intoxications par les produits solubles du streptocoque et du staphylocoque. Nous les rapprocherons des données fournies par l'intoxication éberthienne, nous les comparerons, et nous essaierons d'en tirer les déductions que comporte cet ensemble de recherches.

CHAPITRE PREMIER

Lésions d'histologie pathologique décrites par les auteurs

« Prenez une culture de bacille d'Eberth, dit Charrin, dans ses leçons de pathogénie appliquée; stérilisez-la par la chaleur ou plutôt par filtration; injectez cette culture privée de parasites sous la peau d'un animal. Au bout de quelques heures, vous constaterez que les cultures stérilisées sont thermogènes; or, ces produits thermogènes circulent mélangés aux humeurs des typhiques. »

Les effets de cette simple hyperthermie sur les éléments des tissus ne sont pas à démontrer : les cellules des parenchymes, les épithéliums montrent bientôt des altérations profondes : elles deviennent granuleuses, dégénèrent et, comme conséquence deviennent incapables de fonctionner normalement. Ces perturbations, tant anatomiques que fonctionnelles, sont variables, mais généralement proportionnées à la plus ou moins haute différenciation du parenchyme considéré. Vers la fin de sa leçon, Charrin ajoute :

« Les éléments anatomiques du myocarde sont peut-être parmi ceux qui subissent le plus souvent les atteintes de cette hyperthermie... Les poisons bactériens agissent sur la structure du muscle cardiaque, sur celle de l'endocarde et du péricarde. »

La fréquence et la gravité des complications myocardi-ques, au cours de diverses infections, avaient suscité

depuis longtemps chez les observateurs l'idée de rechercher les lésions histologiques du myocarde ainsi frappé.

Devant les difficultés et les déceptions que l'on rencontrait à faire d'emblée l'étude microscopique du cœur humain, il était tout naturel de chercher à créer chez l'animal des altérations artificielles, aiguës ou chroniques, que l'on aurait avantage de pouvoir arrêter et examiner à un stade déterminé de leur évolution : l'étude expérimentale des myocardites avait pris naissance. Dès 1856. Bonome étudia l'action du staphylocoque et de ses toxines sur le muscle cardiaque. Ces recherches furent continuées par Rodet, en 1885, puis Ribbert, en 1886, par Lannelongue et Achard,

Ed 1891, Kostjurine et Krainsky, s'adressent au bacille de Koch et à ses produits de sécrétion, la tuberculine.

Welch et Flexner, en 1891 également, expérimentent la toxine diphtérique, toujours dans ses déterminations cardiaques. Ces travaux sont repris par Hesse, en 1892, et par Comba en 1894. Ce dernier arrive à des conclusions précises : il affirme que les lésions de la fibre cardiaque sont dues à l'action directe du poison diphtérique, lésions analogues à celles que provoque le bacille de Loeffler lui-même, analogues aussi à celles que l'on observe dans la maladie humaine.

On peut se demander pourquoi, durant toute cette période, les recherches n'ont pas été faites du côté des poisons sécrétés par le bacille d'Eberth, du côté de la myocardite typhique. La cause de cette absence de travaux réside assurément dans le caractère beaucoup moins accusé des altérations de cette myocardite. Les modifications de structure du cœur diphtérique sont à peu près

constantes ; on peut les observer presque à coup sûr, à la condition de faire un examen attentif. Les lésions du cœur typhique demandent, au contraire, à être cherchées. Ce fait n'est pas pour nous surprendre, puisque nous avons vu le rôle primordial des différentes parties du système nerveux cardio-moteur, dont l'examen a été délaissé pendant si longtemps.

L'étude de la myocardite consécutive à l'intoxication éberthienne a néanmoins suscité de nombreux travaux, parmi lesquels il faut citer ceux du Professeur Renaut, particulièrement son rapport sur les « Myocardites », au Congrès de Lille, en 1899.

M. Renaut distingue les lésions que peut subir la fibre musculaire cardiaque au cours des intoxications microbiennes en lésions « d'attaques » qui se traduisent par une véritable vulnération de la substance contractile et en lésions de « réaction » qui sont consécutives aux premières et qui traduisent les processus, au moyen desquels la cellule tente de réparer les altérations primitives et d'y survivre. La toxine typhique porte son action sur les différents éléments du myocarde, sur la fibre, sur le tissu conjonctif, sur les vaisseaux, enfin sur les ganglions nerveux.

I. — *Lésion de la fibre musculaire.* — La fibre cardiaque présente des altérations dégénératives. Ce sont, tout d'abord, des altérations portant sur la striation transversale.

On peut observer « l'état grillagé », caractérisé par une exagération notable de cette striation. Cet état est attribuable à la disparition des disques épais de la fibre, les disques minces persistant, au contraire, dans leur inté-

grité. Ces disques épais sont-ils réellement détruits? Certains auteurs le croient et pensent qu'il se produit à leur niveau une dissolution et une fonte irréparables. D'autres estiment seulement que ces éléments sont le siège de modifications bio-chimiques qui leur font perdre leur affinité pour les colorants habituels. Plus souvent, au lieu d'être exagérée, la striation transversale perd de sa netteté, devient flou, constituant ce qu'on a appelé « l'état granuleux », état qui peut aller jusqu'à la disparition complète de la striation. Quand celle-ci n'a plus laissé de traces, on a l'aspect « homogène ». La fibre est opaque, réfringente et prend les colorants avec une intensité plus grande. On explique cette apparence en disant que la substance contractile est devenue diffuse et s'est diffusée à travers le protoplasma auquel elle s'est mélangée. Il s'agirait ici du dernier stade d'un processus, dont l'état granuleux et les modifications de la striation transversale constitueraient des étapes de début. L'altération peut porter sur les rapports réciproques des cylindres musculaires et du protoplasme intercontractile; on observe alors de « l'atrophie hyperplasmique » ou « hyperplasmie ».

Le cytoplasme indifférent, qui, normalement, sépare les fibres contractiles et s'interpose entre elles, acquiert ici un développement disproportionné. Parallèlement, les cylindres primitifs diminuent de volume, s'atrophient, avec une apparition, dans un certain nombre de cas, de formations vacuolaires. Il s'agit là d'une lésion profonde, puisqu'elle porte sur la proportion même des divers éléments cytoplasmiques, par conséquent d'une lésion qui ne peut se produire que lentement; et,

en effet, on la rencontre surtout dans les cas d'intoxications expérimentales chroniques, et s'étant prolongées, en général, plusieurs mois.

Voici donc un certain nombre de lésions qui attaquent l'ensemble de la fibre cardiaque. Mais la toxine peut, dans certains cas, porter son action sur la structure intime du protoplasma. On observe alors un aspect tout particulier dû à la présence, au sein de la fibre, d'une quantité plus ou moins grande de petits espaces clairs, de forme généralement arrondie, constituant autant de cavités, comme si l'on avait provoqué par un artifice quelconque une véritable insufflation de bulles d'air à travers la cellule. Ces lacunes sont des vacuoles, et cet état a été décrit sous le nom « d'état vacuolaire » ou de « vacuolisation ». Ces vacuoles sont réparties inégalement, mais sans élection bien spéciale pour telle ou telle partie de la fibre. Néanmoins elles paraissent prédominer autour du noyau, et, de fait, elles se montrent avec une fréquence toute particulière sur les coupes transversales passant au niveau du fuseau périnucléaire. Aucun colorant ne réussit à imprégner et à fixer dans leur forme, ces formations nouvelles. Aussi est-on tenté de les attribuer à une perte de substance, à une exsudation sarcodique, et nous verrons, en étudiant les modifications du tissu interstitiel, que l'on retrouve à ce niveau la trace parfaitement appréciable de ces formations vacuolaires.

Du côté du noyau de la fibre, un certain nombre de lésions ont été observées; il est rare cependant que celles-ci soient d'importance capitale. On a remarqué que les noyaux sont boursoufflés, vésiculeux, qu'ils résistaient

de façon anormale à l'action des substances colorantes. Mais on n'a pas pu mettre en évidence de lésions caractéristiques, et notamment la multiplication nucléaire. Encore ces altérations sont-elles beaucoup plus fréquentes au cours de l'intoxication diphtérique que dans l'intoxication typhique.

Dans ses recherches expérimentales sur l'état du cœur au cours de l'intoxication typhique, Chantemesse est arrivé à reproduire du côté de la fibre cardiaque la plupart des altérations précédentes. Sur les sujets qui étaient restés en expérience pendant une durée variant de quelques jours à un mois et demi, il a observé des altérations de la striation transversale, l'état granuleux et l'aspect grillagé. Ces caractères étaient particulièrement accentués vers le quarantième jour : à ce moment, on pouvait voir un certain nombre de noyaux circonscrits par une zone claire, figurant une cavité. En outre, au sein même de la fibre, les fibrilles paraissaient comme dissociées par une sorte d'œdème. Au quatrième mois de l'expérience, les fibres avaient perdu toute trace de striation et ne se coloraient qu'avec une extrême difficulté. Enfin, sur les animaux ayant survécu cinq mois, la coloration de Van Gieson (fuchsine acide dans une solution d'acide picrique) montrait une série de plaques rouges répondant à des foyers de sclérose. L'auteur les attribue à une coagulation soit en bloc, soit progressive d'un certain nombre de fibres musculaires, tandis que Mollard et Regaud considèrent les zones de sclérose qu'ils rencontrent dans la myocardite diphtérique, comme d'ordre franchement inflammatoire.

D'un autre côté, Charrin et Brault ont vu que les toxi-

nes du bacille pyocyanique provoquaient une myocardite caractérisée par une dégénérescence de la fibre qui présente des blocs irréguliers à reflets vitro-caséux, correspondant à des foyers nécrotiques.

Nous avons passé en revue les diverses dégénérescences qui sont susceptibles de porter atteinte à l'intégrité des fibres considérées isolément. Mais les fibres n'ont pas une existence propre, indépendante. Elles ne sont même pas simplement accolées et unies par une disposition anatomique réduite à son maximum de simplicité, comme il arrive pour les muscles de la vie de relations. Il s'agit au contraire ici d'une association toute spéciale, en vue d'un travail commun des cellules élémentaires, association dont le cœur réalise le seul exemple qui existe dans l'économie. — On conçoit donc l'importance d'une lésion qui arriverait seulement à détruire ou même à altérer ce mode d'union cellulaire, en dehors même, si cela était possible, de tout changement dans la structure du protoplasma. Or, des altérations de cet ordre peuvent être observées. Moins fréquentes peut être, qu'on ne le croyait au début, elles n'en existent pas moins et on les a mises en évidence au cours de l'intoxication éberthienne.

« Lorsqu'on examine avec attention et à un fort grossissement, disent MM. Molard et Regaud, une fibre cardiaque anormale, en la suivant sur une certaine longueur, on n'arrive pas à distinguer d'une façon nette les points de contact des cellules musculaires voisines ; les traits de ciment sont absolument invisibles. »

Il arrive quelquefois que l'on peut voir, à l'examen microscopique, un certain nombre de bandes claires,

continues ou discontinues et affectant alors l'aspect d'un trait pointillé. Par une observation plus attentive, on se rend compte que les portions de substance contractile comprises entre deux de ces zones claires ne sont autre chose que des segments de Weissmann, assez nettement délimités.

Il ne faut pas s'étonner, en présence de telles préparations, de ne trouver que des lésions peu marquées de la fibre elle-même. Le fait a été mainte fois signalé. Il s'agit d'une apparition des traits scalariformes d'Eberth, normalement invisibles et dont la seule présence, aussi peu nette soit-elle, traduit l'attaque des lignes d'union intercellulaires, dans l'acception que comporte ce terme.

La lésion que nous étudions ici a été décrite par les auteurs sous le nom de « dissociation segmentaire ». C'est à tort que Virchows réclama, en 1892, la priorité de la découverte de cette lésion, qu'il aurait étudiée en 1847. En réalité, le premier observateur dont on doit retenir le nom fut Eberth qui, en 1866, avait vu la dissociation segmentaire sur ses préparations : « Sur des coupes au rasoir de cœurs pigmentés, dit cet auteur, on observe, même à l'état frais, et sans le secours de réactifs ou d'aiguilles, la dissociation en cellules isolées. On a considéré celles-ci jusqu'à maintenant comme des fragments d'éléments musculaires altérés et devenus très fragiles. Souvent, en dehors de la pigmentation, je n'ai pu trouver aucune autre altération de muscle et, par suite, il y a lieu de croire que la facile dissociation en cellule dépend plutôt de la fragilité du ciment que de celle de la masse contractile » (Virchows, *Archiv.* 1866). Mais, on est d'accord aujourd'hui pour penser que l'auteur allemand

n'avait pas attribué à ses observations l'importance anatomopathologique qu'elles comportaient.

C'est en 1877 que Renaut et Landouzy, sans connaître d'ailleurs le mémoire d'Eberth, ont découvert la dissociation segmentaire du myocarde et ont montré sa signification pathologique. La lésion décrite, il fallait, en effet, en comprendre la valeur, et l'accord a été long à faire sur ce point.

On ne tarda pas à objeter que l'on était en présence de simples altérations cadavériques.

Colrat, Chalot, en 1880, combattirent cette interprétation et se rallièrent à l'opinion de Renaut et Landouzy. Il en est de même de Browicz, de Cracovie, en 1889. Mais la question est reprise au Congrès de Berlin de 1890, par von Recklinghausen et Leuker qui viennent déclarer que, l'état en question n'étant pas compatible avec la vie, doit apparaître après la mort ou, tout au moins, avec elle, et être causé, dans ce cas, par de violentes contractions agoniques. De 1890 à 1894, plusieurs observateurs s'attachent à démontrer le bien-fondé de l'opinion soutenue par les auteurs français. Dunin, en 1894, montre combien il est difficile de produire la dissociation artificiellement : Il ne peut arriver à ce résultat qu'en provoquant une véritable putréfaction dans l'eau et en prolongeant le contact pendant 24 à 36 heures au moins. On doit enfin citer les travaux d'Aufrecht, de Volland et Regaud, de Streckeisen, de Karcher, de Giacomelli et de Glogner, qui occupent ces quinze dernières années. Une opinion restée sans écho est celle d'Oestreich, qui a prétendu, en 1894, qu'il y avait fragmentation de la fibre et non pas segmentation.

Mais les recherches effectuées depuis cette époque n'ont pas corroboré cette hypothèse et on peut dire qu'à l'exception d'OEstreich, tous les auteurs admettent l'intégrité absolue des cellules musculaires considérées séparément. Seule, l'interprétation des faits a pu différer.

En quoi consiste donc, au point de vue analytique, cette dissociation segmentaire ? Le premier phénomène réside dans l'élargissement de la bande striée scalariforme qui apparaît comme une zone transversale brillante.

Chantemesse, dans ses intoxications typhiques expérimentales, montrait l'apparition de ces traits scalariformes sur les myocordes examinés dès le quinzième jour de l'expérience. Et, au bout d'un mois, la lésion, s'étant accusée, devenait indiscutable. Si l'on emploie la coloration à l'aide de l'hématoxyline ferrique, on voit que, contrairement à ce qui se passe dans des fibres normales, les bandes striées se teignent moins vivement que les autres parties de la préparation. A un très fort grossissement, on peut se rendre compte des altérations portant sur la structure intime des régions où s'effectue la dissociation. On aperçoit les fins bâtonnets renflés à leurs extrémités, qui répondent aux fibrilles ; ces bâtonnets, assouplis par une ductilité anormale, s'étirent, tandis que la substance fondamentale devient diffluente et se rompt. Et la rupture se produit dans ces points où le protoplasma contractile avait « son maximum d'homogénéité, de solidité et de rendement élastique utile. » (Renaut). La fibre, primitivement rameuse, a donné naissance à une série de segments, segments de Weissmann, mais tout d'abord par des liens inextensibles,

brouillés ensuite comme les dés d'un jeu de dominos et marquant l'atteinte profonde du myocarde au double point de vue histologique et fonctionnel. On a bien affaire à un processus morbide qui porte sur la cellule. Celle-ci, lorsqu'elle se trouve au voisinage d'un foyer de dissociation, n'est pas absolument normale. Sans doute, le noyau est fréquemment indemne ; mais, dans certains cas, on a observé du gigantisme nucléaire, coïncidant avec une légère déformation, comme l'ont dit Regaud et Mollard au Congrès de Lille. Il n'est pas rare, non plus, de rencontrer de l'atrophie hyperplasmique. C'est donc là une lésion vitale d'où l'on doit éliminer certainement l'imbibition cadavérique ou les fautes de technique. M. Bard a affirmé au Congrès de Médecine de Lyon la même manière de voir, mais, s'éloignant ici du professeur Renaut, il ne voit dans sa dissociation qu'une fragilité des cellules, pathologique assurément, mais banale et sans pathogénie spécifique. M. Bard prend à témoin de cette affirmation les cassures de la fibre qui se montrent parfois même au voisinage du noyau, à côté de la dissociation vraie, indiscutée du reste. Renaut et ses élèves persistent à maintenir la valeur de la dissociation segmentaire des fibres cardiaques,

Mais ils ont émis une interprétation pathogénique qui peut, jusqu'à un certain, point concilier les deux opinions. Il s'agit d'une modification profonde dans la structure du ciment qui perd ses qualités de ciment polaire pour devenir un ciment interstitiel, beaucoup moins différencié. Ces modifications bio-chimiques sont décelées par l'imprégnation par la méthode du nitrate d'argent. Par suite, divers agents, et en première ligne les éléments du sang extra-

vasés, peuvent agir sur cette substance nouvelle qui occupe les traits d'Eberth, désormais sans résistance. Or, il n'est pas douteux que l'intoxication intervient également dans toutes les parties de la fibre musculaire. Et, par suite, bien que la séparation suivant les lignes de ciment soit la règle, on peut parfaitement concevoir l'existence de quelques cassures opérant une solution de continuité, et non pas seulement de contiguité, l'une et l'autre relevant d'une même étiologie.

En résumé, la dissociation segmentaire répond à un stade avancé où le muscle cardiaque, sous l'effet de l'intoxication, commence à faillir au rôle qui lui est assigné. « C'est la grande lésion du myocarde devenu progressivement asthénique. » (Renaut).

Quant aux lésions dégénératrices, il ne faut pas les considérer comme étant primitives et spécifiques, mais seulement secondaires, tout en ayant comme cause première les poisons microbiens, la toxine typhique dans l'étude qui nous intéresse.

II. LÉSIONS DU TISSU CONJONCTIF. — Que le tissu conjonctif interstitiel soit tranché avec plus ou moins d'intensité selon la rapidité de l'intoxication, il est certain en tous cas qu'il ne conserve jamais sa structure normale.

Si l'intoxication revêt une allure suraiguë, ce seront évidemment les éléments différenciés qui feront les frais du travail pathologique, mais le tissu qui forme la charpente du myocarde révélera sa participation au processus, tout au moins par la présence à son intérieur de certains éléments anormaux. En effet, à un premier degré, on ne révèle qu'une abondance inaccoutumée de globules blancs du sang extravasés dans les mailles toujours assez lâches

du tissu. C'est l'« hyperleucocytose diffuse ». En même temps, on voit que les fibres musculaires sont considérablement écartés les uns des autres par une infiltration œdémateuse.

A un degré plus avancé, lorsqu'on a des préparations où les fibres sont notamment lésées, on remarque que les leucocytes ne sont plus répartis d'une manière quelconque, mais affectent une prédilection pour les zones en désintégration, autour desquelles ils s'amassent. Et leur nombre est parfois si considérable qu'on a pu parler d'une infiltration embryonnaire. C'est à côté de l'hyperleucocytose diffuse, l'hyperleucocytose nodulaire. On peut alors supposer, par analogie avec d'autres faits bien établis, qu'il s'agit là de foyers de phagocytose, où s'effectue un travail de résorption cellulaire. C'est l'interprétation de MM. Mollard et Regaud pour l'intoxication diphtérique, dans laquelle, du reste, la leucocytose est plus accusée.

Malgré cela, Guyard a observé le fait avec une grande intensité dans la myocardite typhique humaine, et Chantemesse a noté sur les myocardiens provenant de ses expériences de l'œdème et de l'infiltration leucocytaire surtout apparente du deuxième au quatrième mois.

Lorsque les lésions sont à un stade très avancé, nous avons vu que les cellules cardiaques en voie de destruction donnaient lieu à une véritable exsudation sarcodique. On a pu déceler dans les mailles du tissu conjonctif des blocs de substance homogène présentant sur leurs faces comme le moule des fibres musculaires ou des capillaires sanguins. On croit être, dans ce cas, en présence de protoplasma musculaire devenu diffluent et sorti de la trame cellulaire.

On trouve encore dans les espaces conjonctifs des éléments dont l'identification paraît, au début, un peu difficile. Ce sont des éléments de grandes dimensions, arrondis quelquefois, ovoïdes ou fusiformes dans d'autres cas, parfois même polygonaux. Leur noyau revêt rarement une forme circulaire, il est plus souvent contourné sur lui-même, multilobé, de manière à rappeler de façon frappante un leucocyte polynucléaire.

Le protoplasma, assez abondant, est homogène ou finement granuleux ; il prend bien les colorants et notamment l'éosine. Ce dernier caractère a fait penser un moment qu'on se trouvait en présence d'éléments musculaires en voie de répression, de myoblastes. Mais, Mollard et Regaud, en ayant observé à l'intérieur même des vaisseaux dans la myocardite diphthérique, on tend aujourd'hui à en faire des cellules blanches d'une espèce particulière, des leucocytes macrophages, venant au premier rang dans le travail de résorption que l'on assigne aux globules blancs en général. « Ce sont, dit Lacroix des cellules migratrices fixées dans la région enflammée, devenues sédentaires pour effectuer des actes réactionnels ou réparateurs. » Ils absorbent la myosine exsudée des fibres détruites et peut-être doivent-ils à cette circonstance, quelques particularités de coloration, qui avaient pu les faire prendre pour des éléments musculaires.

Eléments du sang extravasés, débris de la fibre musculaire malade, phagocytes de variétés diverses, ce sont là des éléments étrangers au tissu conjonctif du myocarde. Mais ce tissu n'est-il pas lui-même plus ou moins atteint dans ses parties constituantes ? Mollard et Regaud avaient insisté sur ce fait qu'on ne constate précisément aucune

hyperplasie du tissu conjonctif, dans la myocardite diphtérique, qu'elle soit spontanée ou expérimentale. Guyard a fait la même constatation pour la myocardite typhique, Chantemesse ne retrouve rien de semblable sur ses coupes et Komberg déclare : « Les cellules fixes du tissu conjonctif sont moins intéressées dans le processus que je ne m'y attendais, d'après la description des auteurs. Dans un petit nombre de cas seulement, leurs noyaux m'ont paru augmentés de nombre et de volume, états qui sont du reste bien difficiles à apprécier à leur véritable valeur. » Et, encore les recherches de cet auteur portaient-elles sur des cas aigus, ayant duré de huit à quinze jours au maximum. On ne peut donc pas mettre en évidence une lésion constante et caractéristique du tissu conjonctif, et l'on conçoit que les auteurs aient considéré la myocardite typhique comme étant parenchymateuse d'abord, interstitielle secondairement, les altérations du tissu de soutien étant subordonnées à l'atteinte de la cellule contractile.

III. LÉSIONS DES VAISSEAUX. — Le cœur typhique présente des altérations du côté des petites artères. Ces altérations avaient pu paraître assez caractérisées pour que l'on établisse une théorie de la myocardite dystrophique, qui rejetait au second plan les lésions des fibres elles-mêmes. Chantemesse a constaté que, dès les premiers jours de l'intoxication, les vaisseaux de petit calibre présentaient de la congestion, de la dilatation et de la tuméfaction des cellules de l'endothélium. Guyard a relevé l'altération des mêmes cellules sans que l'on puisse lui donner, à proprement parler, le nom d'endartérite. La tunique externe n'est pas davantage absolument res-

pectée et divers auteurs ont observé de la périartérite. Mais tous s'accordent pour reconnaître que les modifications prédominantes siègent au niveau de la tunique moyenne, que la lésion principale est la mésartérite. La limitante élastique interne a disparu sur plusieurs points. Les fibres musculaires lisses ont augmenté de volume ; quelques-unes présentent des vacuoles à leur intérieur. Elles perdent leur ordonnance régulière qui leur donnait l'aspect si parfaitement imbriqué dans les vides déterminés par les éléments voisins. Enfin, on peut observer un aspect homogène ou vitreux qui a permis de dire que la fibre lisse était presque aussi sensible que la fibre striée à l'action du poison. Les globules blancs s'accolent à la paroi vasculaire, réalisant la margination ; puis ils infiltrent la paroi, se réunissant surtout dans les joints où les fibres de la mésartère se sont écartées.

Enfin, et comme dernière étape, on les voit former des amas autour des vaisseaux, où ils constituent des centres de phagocytose. A côté des globules blancs, on a pu constater la présence dans l'épaisseur de la tunique moyenne des globules rouges, formant là de petits foyers d'hémorragies interstitielles.

En résumé, les lésions artérielles existent, mais elles ne paraissent pas avoir une importance suffisante pour commander les lésions musculaires.

IV. LÉSIONS DU PNEUMOGASTRIQUE ET DES GANGLIONS. — Nous avons vu les liens étroits qui existent au point de vue de la physiologie pathologique entre le pneumogastrique et le myocarde. Les rapports ne sont pas moins frappants en ce qui concerne l'anatomie pathologique. Les expériences de Mollard et Regaud en témoignent.

Ces auteurs ont pu reproduire, par la vagotomie unilatérale ou bilatérale, de l'œdème du myocarde, de la prolifération des noyaux, de l'état vacuolaire, altérations qui sont communes à l'intoxication du muscle cardiaque lui-même. Il était donc intéressant de se demander s'il n'y aurait pas des altérations de ces nerfs capables de provoquer leur suppression, fonctionnelle sinon anatomique.

Les recherches effectuées dans ce but n'ont pas été sans résultat positif : nous avons vu que Dewèvre avait obtenu des préparations très démonstratives à cet égard, et où il pouvait décrire de la névrite périaxile, quelquefois même une atteinte du cylindraxe. Les observations de ce genre ne perdent rien de leur intérêt, mais ne paraissent pas s'appliquer à la majorité des cas, et M. Renaut déclare, dans son rapport au congrès de Lille, que les lésions du pneumogastrique ne paraissent pas de nature à susciter l'arythmie du cœur. Et il conclut : « Il faut, en somme, pour le moment, laisser cette question en suspens ; elle ne s'éclairera que lorsqu'on aura fait et des lésions expérimentales et l'histologie pathologique des ganglions cardiaques eux-mêmes. »

Nous ne reviendrons pas sur les travaux des auteurs russes, sur les expériences de Noc trouvant de la chromatolyse et de la surcoloration, sur celles de Chantemesse obtenant de l'atrophie des cellules nerveuses et leur envahissement par des leucocytes. Disons seulement que ces résultats, aussi vagues qu'ils soient, paraissent justifier la vue du Professeur Renaut, lorsqu'il émettait l'hypothèse d'une dystrophie musculaire consécutive à des lésions des neurones moteurs, c'est-à-dire des ganglions cardiaques.

CHAPITRE II

Recherches personnelles

Exposé des procédés d'étude : « in vivo » et « in vitro »

Dans l'étude expérimentale que nous avons entreprise, nous avons recherché les différentes méthodes qui pouvaient être susceptibles de mettre en lumière l'action des toxines sur le myocarde. Le premier procédé d'étude qui s'offre à l'expérimentateur consiste à introduire dans l'organisme de l'animal des doses connues de la substance dont on recherche les effets, de manière à réaliser des intoxications aiguës, subaiguës ou chroniques selon le cas. Puis, à une époque déterminée, on pratique un examen anatomique qui donne, en quelque sorte, le résultat du problème que l'on a posé.

Le principal avantage de cette méthode est assurément de se rapprocher au maximum des conditions que réalise la pathologie et, à ce seul titre, elle mérite tout l'attention de l'observateur.

En outre, la possibilité d'effectuer des expériences en série et d'interrompre l'intoxication à des dates fixes permet de saisir les différentes étapes du processus morbide. Nous étudierons ainsi les modifications apportées à la structure du muscle cardiaque, en tant qu'élément constitutionnel de l'organisme tout entier.

Malheureusement, malgré les progrès effectués chaque jour, nous n'avons à l'heure actuelle qu'une connais-

sance très imparfaite des phénomènes biologiques. Ce qui est démontré cependant, c'est l'intervention constante d'une série d'organes et d'éléments cellulaires, destinés à modifier profondément la constitution des divers poisons introduits dans l'économie : le foie, la rate, la moëlle osseuse, les ganglions et les points lymphatiques, diverses séreuses, tels sont les éléments de cette barrière défensive. Les différences considérables dans les effets provoqués par une même toxine, selon qu'elle est introduite par la voie sous-cutanée, par la voie intra-veineuse, par injection intra-péritonéale ou intra-cérébrale, sont des faits d'observation courante. Encore peut-on localiser, tout au moins approximativement, les parenchymes qui sont le siège de ce travail de transformation. Mais que peut-on dire des questions de constitution individuelle, de prédisposition morbide qui interviennent pour une large part, aussi mal connues qu'elles soient ? Lors donc qu'on aura constaté chez l'animal en expérience une lésion de son myocarde, on pourra se demander s'il s'agit bien d'une action directe de la toxine, ou bien si les altérations constatées ne relèvent pas de la présence des substances de transformation, secondairement produites par une réaction vitale de l'organisme. Si nous nous proposons comme but d'étudier les modifications imprimées à la structure d'un organe comme le foie, qui supporte, un des premiers, le choc de l'agent nocif, la méthode serait suffisante et l'appréciation des faits aurait des chances de ne pas être poussée par des causes notables d'erreur. Mais le cœur est un des organes qui subissent les derniers le contact de la toxine ou des produits élaborés sous son influence. Il nous a donc paru intéres-

sant de choisir dans une deuxième série d'expériences un procédé d'étude qui permette d'éliminer ces réactions organiques et d'examiner les effets immédiats des toxines éberthiennes sur le tissu du cœur, séparé de toutes connexions.

Une série d'expériences analogues a été entreprise par Rathery, dans le but d'étudier les lésions du rein et plus particulièrement celles de l'épithélium sous l'influence de l'action directe des toxines microbiennes. C'est, à côté de l'étude *in vivo*, l'étude *in vitro*, étude évidemment artificielle et qui ne pourrait permettre de tirer des conclusions applicables à ce qui se passe chez l'animal vivant ou chez l'homme. Mais, cette méthode peut être intéressante si elle n'est employée qu'après la première, comme terme de comparaison, peut-être même comme moyen de contrôle. La concordance des résultats et les déductions si instructives qu'a obtenues Rathery par l'alliance des deux procédés peut, tout au moins, servir de justification à l'essai que nous avons tenté.

TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

Dans l'étude de nos coupes, il importait tout d'abord d'utiliser un procédé de fixation susceptible d'altérer ou diminuer les différents éléments histologiques. Il ne nous a pas semblé, tout d'abord, que cette cause d'erreur, que Rathery évitait avec soin, fût à redouter à un pareil degré, dans les expériences que nous entreprenions. Il résulte, en effet, d'un examen même grossier que les cellules du myocarde sont infiniment moins fragiles que les éléments nobles du tissu rénal, capables de donner

des modifications profondes et définitives sous l'action des seuls phénomènes osmotiques.

Plusieurs liquides fixateurs peuvent être employés pour cette étude du cœur.

Certains auteurs emploient simplement le formol, qui présente l'avantage d'être très répandu. Mais, il ne donne pas des résultats aussi bons que les procédés suivants.

Le liquide de Flemming, fort, a été également préconisé. Outre que les pièces demandent environ 48 heures pour être convenablement fixées, on est obligé d'employer des fragments de très faibles dimensions, et ne dépassant pas notamment une épaisseur de trois ou quatre millimètres.

Nous pourrions employer encore le liquide de Bonin dont la composition est la suivante :

Formol	10 cc.
Sol. aq. saturée d'acide picrique	30 cc.
Ac. acétique cristallisée,	2 cc.

Ce fixateur agit en grande partie par le formol qu'il contient et Rathery lui reproche, à ce titre, d'être aussi infidèle dans ses résultats.

Il restait enfin deux procédés de fixation au moyen des liquides de Zeuker et de Cellyesniczky. Le Zeuker est composé de :

Sublimé	50 gr.
Eau distillée	500 cc.
Ac. acét. cristallisée	3 %, ajoutée au dernier moment.

Le Cellyesniczky a une formule analogue, avec remplacement du sublimé par le bi-chromate de potasse :

Bi-chromate de potasse	3 gr.
Eau	100 cc.
Ac. acétique cristallisable	5 cc

Ce dernier fixateur a été préconisé de divers côtés, dans ces derniers temps il a paru s'appliquer à l'étude microscopique des lissus assez différents. Il offre le grand avantage de permettre, après un séjour de 24 à 36 heures, la conservation des pièces dans le liquide de Müller pendant plusieurs semaines, quand on ne peut effectuer aussitôt l'inclusion et le montage des coupes.

Au début de nos recherches, en pratiquant des coupes de cœur normal, nous avons employé le liquide de Zeuker. Mais, dans la suite, nous avons fixé toutes nos pièces par le Cellyesniczky. Ce qu'il fallait chercher à obtenir en effet, c'étaient des résultats sinon identiques, du moins parfaitement comparables entre eux. Les lésions que nous pouvions obtenir, avaient des chances, à priori, d'être assez minimales et le seul fait d'avoir changé de méthode aurait commandé des réserves et des restrictions dans la critique des examens histologiques.

Nous plaçons donc des fragments de myocarde de faibles dimensions dans le liquide de Cellyesniczky et nous les y laissons séjourner de 24 à 36 heures environ. Nous procédions ensuite à l'inclusion, par la méthode suivante, composée de différents temps :

- 1° Lavage à l'eau courante pendant 24 heures.
- 2° Alcool à 60° — — id.
- 3° Alcool à 95° — — id.
- 4° Alcool absolu — — id.
- 5° Xylol — — id.
- 6° Xylol-Paraffine, à parties égales id.

7^e La coupe est placée dans la paraffine plus ou moins liquide et mise à l'étuve à 37°.

La paraffine nous a paru indiquée comme milieu d'inclusion, en raison de la nécessité qui s'est plusieurs fois présentée d'un examen à l'aide de l'objectif à immersion.

L'emploi de la paraffine commande un certain nombre de précautions : on doit notamment, soit laisser le refroidissement s'opérer de lui-même, soit, tout au moins, ne refroidir le petit cube obtenu que très lentement, de façon à avoir une pénétration bien homogène du milieu d'inclusion dans toutes les parties de la pièce.

Les coupes étaient faites le plus tôt possible après l'inclusion, à l'aide du microtome.

Nous le faisons généralement à l'épaisseur de 2 m/m rarement de 5 m/m. Nous les étalions sur des lames en les dépliant préalablement à la surface d'une mince couche d'eau tiède, maintenues à une température constante au moyen de la platine chauffante. Nous évitions, dans cette opération, la moindre fusion de la paraffine, sous l'influence d'un excès de température.

L'adhérence des coupes aux lames était obtenue par un séjour de quelques heures à l'étuve, après quoi l'on passait à la coloration.

Méthode de coloration. — Nous avons employé la coloration à l'aide de l'hématoxyline-éosine. C'est là, croyons-nous, le procédé le plus simple et c'est celui qui, dès le début, nous a donné les meilleurs résultats.

Après avoir enlevé la paraffine par le xylol d'abord, l'alcool absolu ensuite, nous lavions les coupes à l'eau courante. Nous faisons agir ensuite l'hématoxyline pen-

dant une durée variant de 5 à 10 minutes. Puis, séjour dans l'eau ordinaire, pendant une demi-heure au maximum, jusqu'à ce que les préparations aient pris une teinte bleuâtre caractéristique. Nous versions alors la solution d'éosine, de manière à provoquer seulement un contact rapide, de quelques secondes à une demi-minute, la coloration du protoplasma de la fibre étant toujours assez intense sous l'action de ce colorant. Lavage à l'eau. Alcool. Xylol et montage dans le baume du Canada.

I. — ÉTUDE « IN VIVO »

LAPIN I. (Toxine diphtérique.)

La toxine employée pour l'injection tuait le cobaye à la dose de 10 cc. en 36 heures.

L'animal a reçu, par voie sous-cutanée, 14 doses de 0 cc. 01, réparties sur un laps de temps de trois semaines.

Dose totale de toxine : 0 cc. 14.

Examen histologique. — On remarque tout d'abord une faible colorabilité du noyau, qui prend assez mal l'hématoxyline.

Les fibres rameuses myocardiques ont, du moins en apparence, conservé leur intégrité. On ne relève pas de modifications appréciables de la striation, qu'on examine les fibres se présentant longitudinalement, ou, au contraire, sur des coupes transversales. Pas de traces de segmentation. Pas d'état vacuolaire.

Au niveau des espaces interfasciculaires, il y a un certain degré de congestion, assez peu marqué du reste. Le tissu conjonctif interfasciculaire n'est pas plus développé que normalement.

En raison du nombre insuffisant d'intoxications par cette toxine et par la tuberculine, nous ne mentionnerons ces résultats qu'à titre documentaire, sans pouvoir en tirer de conclusions.

LAPIN II. (Toxine Eberth.)

L'animal a reçu, par voie sous-cutanée, 14 injections d'un demi-centim. cubé de toxine. Durée de l'intoxication : 3 semaines.

Dose totale de toxine : 7 cc.

Examen histologique. — Les fibres myocardiques ont conservé, à peu de chose près, leur apparence normale. Pas de modifications dans les caractères du sarcoplasme ou des faisceaux fibrillaires. Pas de dissociation segmentaire vraie. La striation n'est pas altérée : elle est même particulièrement nette en certains points.

Le noyau n'est pas modifié, dans sa structure ou ses propriétés de coloration. Il en est de même du protoplasme périnucléaire.

Au niveau des régions interfasciculaire, on observe un léger œdème, que l'on reconnaît à un écartement, plus considérable qu'à l'habitude, des faisceaux musculaires. Pas de lésion des vaisseaux ni du tissu péri-vasculaire.

En revanche, on est frappé de l'existence d'une hyperleucocytose très manifeste, constituée par des cellules blanches dont les noyaux sont, les uns ronds, les autres

très allongés, contourés en forme d'S et se colorant très fortement par l'hématoxyline. Ce dernier caractère différencie ces noyaux des noyaux axiaux appartenant aux fibres cardiaques. Ces éléments affectent une disposition parallèle, assez remarquable, dans l'intervalle des segments, un peu séparés les uns des autres.

Dans l'ensemble, tout le tissu est le siège d'une congestion intense. Les capillaires sont gorgés de globules rouges.

LAPIN II bis. (Toxine Eberth)

Mêmes doses de toxine et même voie d'introduction que pour l'animal précédent.

Examen histologique. — Ces préparations présentent une coloration imparfaite à la fois des noyaux et du protoplasma des fibres myocardiques. La striation transversale revêt un aspect assez flou, même dans les points où les fibres se présentent dans un sens parfaitement longitudinal. De même, les faisceaux fibrillaires ont perdu de leur netteté, au niveau des sections transversales.

Pas de dissociation segmentaire typique. Mais, on a une ébauche de vacuolisation périnucléaire.

Les espaces interfasciculaires sont le siège d'une hyperleucocytose d'un degré moyen, coexistant avec une congestion manifeste.

LAPIN II ter. (Toxine Eberth)

Mêmes doses de toxine et même voie d'introduction que les lapins II et II bis.

Examen histologique. — L'examen histologique se rapproche beaucoup du précédent. Néanmoins, on cons-

tale une apparence plus normale des fibres myocardiques, bien que la striation de ces dernières et les faisceaux de fibrilles considérés sur des sections transversales soient encore un peu flou.

Sur les fibres observées longitudinalement, on voit que le protoplasma périnucléaire paraît plus nettement accentué et aussi plus granuleux qu'à l'état normal (état vacuolaire léger).

Le noyau semble légèrement augmenté de volume.

Il y a toujours de l'hyperleucocytose et un état de congestion manifestes.

LAPINS T. (Toxine Eberth)

Animaux du poids de 1850 grammes.

Intoxication chronique, par des doses faibles de toxine, variant de quelques gouttes à 2 cc. au maximum.

L'intoxication a duré environ un mois et demi. Dose totale de toxine : 15 cc. Voie d'introduction : sous-cutanée.

Examen histologique. — Ce qui frappe, c'est l'abondance des noyaux. Les fibres rameuses sont augmentées de nombre, d'aspect un peu déchiqueté, mais elles se colorent encore bien. Il n'y a pas de dissociation segmentaire. La striation est un peu moins apparente et le protoplasma périnucléaire un peu moins visible qu'il ne l'est normalement. Dans les sections transversales — et bien que nos coupes aient été colorées à l'hématoxyline simple et à l'éosine — l'aspect des faisceaux fibrillaires en ordre annulaire et en ordre compact apparaît aussi bien que sur le myocarde normal.

On voit un très grand nombre de noyaux. Les uns sont nettement ronds, ou ovales et de petite taille, d'origine leucocytaire : ils sont placés autour des vaisseaux et dans l'intervalle des segments. Les autres sont allongés, très colorés, et peuvent être parfois confondus, à cause de leur forme et de leur emplacement, avec les noyaux axiaux des fibres cardiaques.

Ceux-ci sont cependant plus pâles, revêtent plutôt la forme de boudins ; quelquefois même, mais rarement, ils sont hypertrophiés.

Il y a peu d'œdème et de congestion.

Cette augmentation de volume du noyau est à rapprocher de celle que nous avons relevée à propos du lapin II ter (toxine Eberth).

LAPIN G. (Toxine Eberth).

Injection de 5 cc. de toxine Eberth, de souche L, dans la veine de l'oreille, à la date du 27 mai. Puis on donne 15 cc. par la même voie, le 2 juin et 15 cc., le 5 juin.

Au cours d'une expérience pratiquée quelques jours après, on rechercha sur cet animal l'état d'excitabilité du pneumogastrique, et l'excitation du nerf, à l'aide d'un courant galvanique faible, provoqua la mort subite.

Examen histologique. — On voit, tout d'abord, qu'il y a peu de lésions dans l'ensemble. Ce qui domine c'est l'aspect moins net qu'à l'état normal de la striation transversale et des faisceaux fibrillaires.

Le noyau et le protoplasma périnucléaire sont indemnes.

Entre les segments des fibres rameuses, on remarque un certain degré d'hyperleucocytose, sans congestion.

manifeste. Les segments de la fibre ont conservé leur disposition habituelle, les uns par rapport aux autres.

LAPIN II F. (Toxine Eberth).

Injectons d'un cc, pendant sept jours ; puis, 3 cc. pendant trois jours ; enfin 5 cc. comme dernière dose.

Dose totale de toxine : 21 cc. Voie d'introduction : sous-cutanée.

Examen histologique. — Le microscope montre une hypertrophie très nette des noyaux axiaux : certains ont tendance à réaliser le gigantisme nucléaire. Le proto plasma périnucléaire est légèrement augmenté d'abondance.

La striation de la fibre myocardique est un peu floue.

Hyperleucocytose peu accentuée. La proportion des globules blancs répandus dans les espaces intersegmentaires est voisine de la normale. On remarque un peu d'œdème, mais pas de congestion véritable.

LAPIN II F. (Toxine Eberth).

Injectons d'un quart de cc. pendant sept jours ; puis 1 cc. pendant trois jours ; enfin 5 cc. comme dernière dose.

Dose totale de toxine : 10 cc. Voie d'introduction : sous-cutanée.

Examen histologique. — Les noyaux axiaux sont ici un peu moins gros, quoique encore volumineux. Augmentation du protoplasma périnucléaire.

La striation est parfaitement conservée, toujours sans dissociation.

Léger œdème au niveau des fentes du myocarde.

LAPIN III. (Toxine staphylocoque).

L'animal a reçu, par voie sous-cutanée, 14 doses d'un demi cc. de toxine, réparties sur une durée de trois semaines.

Dose totale de toxine : 7 cc.

L'examen général de la préparation révèle un aspect assez flou des fibres cardiaques, qu'elles soient vues en long ou sur des sections transversales.

L'hyperleucocytose est, encore ici, très manifeste, soit autour des vaisseaux, soit dans les espaces compris entre les segments myocardiques.

A côté de l'hyperleucocytose, on remarque une congestion intense et une infiltration de globules rouges étirés, jusque dans l'intervalle des segments. L'emplacement de quelques-uns de ces globules rouges, au voisinage même des noyaux axiaux, et leur coloration jaune par le fixateur bi-chromate acétique, nous ont fait croire un instant à la possibilité d'une surcharge pigmentaire, telle qu'on la voit classiquement dans le myocarde des vieillards.

En réalité, il s'agit bien d'hématies étirées et, quelquefois, placées bout à bout, au nombre de deux ou trois, et non pas de granulations pigmentaires. Disons, d'ailleurs, que nous n'avons jamais trouvé de surcharge pigmentaire périnucléaire dans le myocarde de nos lapins. Les coupes de ce cœur sont parmi les plus nettes, où la dissociation segmentaire apparaît à son début, au niveau des traits scalariformes, sous l'apparence de bandes claires dessinant l'aspect classique du trait d'Eberth.

LAPIN III bis (Toxine staphylocoque)

Mêmes doses de toxine et même voie d'introduction que pour l'animal précédent.

Examen histologique. — Ici, la dissociation segmentaire est très atténuée. On remarque par contre, une hypertrophie assez nette des noyaux axiaux, sans que l'on puisse parler avec certitude de gigantisme nucléaire.

Hyperleucocytose nette, périvasculaire et intersgmentaire. Congestion avec infiltration de globules rouges.

La striation longitudinale est bien nette. Il n'en est pas de même de la striation transversale qui est encore assez flou.

LAPIN III ter. (Toxine staphylocoque)

Intoxication subaiguë, réalisée par une dose de 10 c.c. de toxine donnée le 5 Juin, puis par une nouvelle injection de 25 c.c. donnée le 13 Juin. La pièce a été prélevée le 14 Juin et fixée aussitôt. Dose totale de toxine : 35 c. c. Voie d'introduction : veine de l'oreille.

Examen histologique. — A l'examen, on voit que les fibres ont encore leurs rapports ordinaires. Pas d'œdème interfasciculaire. La striation transversale tend à disparaître.

En outre sur les sections perpendiculaire à leur axe, les coupes des faisceaux de fibrilles se détachent avec moins de netteté que dans une préparation de cœur sain.

Il est difficile d'apercevoir les noyaux sur ces coupes, on ne retrouve même pas leur emplacement primitif.

Ce qui frappe le plus, c'est l'absence à peu près complète de coloration des noyaux, fait d'autant plus remarquable qu'il a été seulement observé dans cette préparation. Nous ne pensons pas pourtant qu'on puisse l'attribuer à une faute de technique.

LAPIN IV. (Tuberculine)

La tuberculine employée était de la tuberculine brute, diluée au millième.

L'animal a reçu, par voie sous-cutanée, 14 injections de 0,001 milligramme de toxine, réparties en 3 semaines.

Dose totale : 0,014 milligrammes.

Examen histologique. — Ces préparations rappellent, d'une façon générale, celles de l'intoxication par le staphylocoque. On retrouve la même congestion, la même hyperleucocytose. La striation transversale paraît également altérée.

Deux points cependant sont un peu spéciaux : tout d'abord, il n'y a pas trace de dissociation segmentaire. En second lieu, le protoplasma axial périnucléaire paraît plus considérable et de structure plus nettement granuleuse qu'il ne l'est à l'état normal.

LAPIN V. (Toxine streptocoque)

Injections de : un quart cc. de toxine pendant 7 jours ; puis 1 cc. et demi pendant trois jours ; enfin 2 cc. le dernier jour.

Dose totale : 8 cc. et demi. Voie d'introduction : veine de l'oreille.

A l'examen, apparence normale de la striation transversale et des faisceaux fibrillaires.

Pas de dissociation segmentaire.

Les noyaux des fibres sont normaux, bien colorés, sans augmentation de volume du protoplasma périnucléaire.

Un peu d'hyperleucocytose et un degré moyen de congestion. En somme, examen plutôt négatif.

LAPIN VI. (Toxines Eberth et Streptocoque)

Injections de 2 c. c. d'Eberth pour 1 c. c. de streptocoque pendant 3 jours. Puis 3 c. c. d'Eberth pour 2 c. c. de streptocoque comme dernière dose.

Dose totale : 9 c. c. d'Eberth et 5 c. c. de streptocoque. Voie d'introduction : veine de l'oreille.

Examen histologique. — Même aspect normal, ou à peu près, des fibres myocardiques. Pas de segmentation.

Seule, l'hyperleucocytose est plus accentuée que dans les préparations précédentes.

Quelques foyers de congestion, assez bien délimités.

II. — ÉTUDE « IN VITRO »

Nous avons vu au début de ce chapitre l'intérêt qu'il pouvait y avoir à faire abstraction de toutes les influences vitales pour étudier l'action directe et propre des toxines du bacille d'Eberth sur le myocarde. On peut rapprocher jusqu'à un certain point, au point de vue histologique, ces expériences de celles qu'ont instituées Chantemesse et Lamy en physiologie. Ces auteurs recherchaient les modi-

fications que pouvait apporter au fonctionnement du muscle cardiaque, isolé de ses connexions, la présence de la toxine typhique. La suppression de toutes les relations de l'organe, et notamment de ses filets nerveux afférents, permet de considérer ces expériences comme un procédé d'étude physiologique *in vitro*.

L'emploi de cette méthode met l'expérimentateur en présence d'un certain nombre de difficultés, dont quelques-unes sont difficiles à résoudre. Un point d'importance capitale, si l'on veut pouvoir donner à l'expérience quelque valeur, est d'éliminer toutes les causes artificielles d'altération du tissu. Ces causes extérieures peuvent tout d'abord se présenter au moment même où l'on recueille l'organe sain qui va servir à l'expérience, et il importe que l'on puisse affirmer son intégrité jusqu'au moment de son immersion dans la toxine. En second lieu, il est évident que le séjour des pièces dans cette toxine doit avoir une durée suffisante pour leur permettre d'agir. Or, on conçoit aisément que, si le milieu n'est pas approprié, il pourra se produire des phénomènes nocifs tout à fait étrangers à l'intervention des substances toxiques, et au premier rang desquels il faut placer les phénomènes osmotiques; ce sont là autant de causes d'erreur que l'on doit éviter.

Revenons au premier groupe de difficultés, celles que l'on rencontre lorsqu'on veut prélever et préparer le cœur sain qui va servir à l'immersion. Nous avons fait cette série d'expériences sur le cœur de lapin. Nous choisissons un animal en bonne santé, jeune de préférence. On le sacrifie par piqure et section du bulbe, afin d'obtenir une mort aussi rapide que possible et d'éliminer les

lésions agoniques que certains auteurs ont attribuées à la mort par choc brusque sur la partie postéro-inférieure du crâne, telles que les hémorragies inter-fasciculaires. Le cœur, libéré de ses connexions aussi rapidement qu'on put le faire, était placé aussitôt dans un cristallisoire contenant une solution physiologique de chlorure de sodium à sept pour mille. Cette solution était placée dans l'étuve pendant plusieurs heures avant l'expérience, de façon à atteindre au moment de celle-ci la température de 37°. C'est dans ce cristallisoir, à l'intérieur même par conséquent de la solution physiologique, que nous faisons les manipulations nécessaires à la préparation des petits fragments de myocarde. A l'aide d'un petit bistouri bien tranchant nous prélevons nos pièces que nous prenons toujours de petites dimensions et de faible épaisseur ; elles mesuraient à peu près un centimètre de long, sur quatre à cinq millimètres, de manière à rendre plus facile l'imprégnation par la toxine. Celle-ci était contenue dans des tubes aseptiques, bouchés à l'aide d'un tampon de coton et portés à l'étuve, à la température de 37°, en même temps que la solution saline. Les fragments de myocarde, aussitôt préparés, étaient immergés dans des tubes, si bien que l'on pouvait entièrement négliger le rôle du contact de l'air.

Les tubes étaient immédiatement reportés à l'étuve, de manière à ce que l'expérience se fit toute entière à une température voisine de celle du corps. Au bout d'un temps déterminé, l'on retirait les fragments et on les fixait aussitôt, généralement dans le liquide de Tellyesniczky. Dans un certain nombre d'expériences, nous avons immergé plusieurs pièces dans le même tube, de manière

posséder des éléments de comparaison, d'après la durée différente des expériences. Nous prenions chaque fois une partie du myocarde qui était fixé sans subir aucune manipulation, et devait servir de témoin. En prenant toutes ces précautions, nous croyons avoir éliminé les causes d'erreur les plus grossières et avoir donné à cette étude des conditions d'exactitude aussi parfaites que possible.

Nous pouvions donc savoir par les pièces qui nous servaient de contrôle si la fibre cardiaque demeurait inaltérée jusqu'au moment de l'immersion. Mais, alors, peut se présenter une objection toute naturelle. Nous savons aujourd'hui qu'une condition essentielle de l'intégrité d'un élément cellulaire réside dans son contact permanent avec son milieu normal, physiologique, qui est représenté par le sérum sanguin où le plasma des espaces lymphatiques, équivalent au premier quant à sa constitution moléculaire.

Lorsque la cellule est placée dans un liquide de composition différente, il s'établit un véritable courant de liquide qui va de l'un à l'autre, suivant la structure de chacun, mais qui peut certainement provoquer les altérations les plus profondes au niveau de l'élément considéré.

Ce sont là les questions d'osmose, endosmose ou exosmose selon les cas et la propriété destructive que possèdent les solutions anisotoniques constituent l'osmonocivité. Cette osmonocivité doit s'exercer au maximum, ceci se conçoit a priori, sur les cellules les plus délicates, et, plus particulièrement, sur celles dont la constitution chimique est variable selon les différents temps de leur travail physiologique.

Rathery, dans l'étude *in vitro* des lésions du rein, s'est efforcé d'avoir à sa disposition une solution en quelque sorte indifférente, et sur laquelle il pourrait régler la concentration moléculaire de ses toxines. Il a procédé par tâtonnement à la recherche de ce milieu et il a vu qu'il correspondait à une solution de chlorure de sodium dont le point cryoscopique était $\Delta = -0^{\circ},78$. Ce point cryoscopique équivaut à peu près à une dilution de 12 gr. 5 en chlorure de sodium dans 1000 centimètres cubes d'eau distillée.

L'auteur a donné à ce liquide le nom de liquide réno-conservateur. Et, effectivement, au contact d'un tel milieu, l'épithélium normal conservait pendant une durée très notable son intégrité absolue, ainsi que les réactions histo-chimiques propres au rein normal. Au contraire, les solutions de concentration différente pouvaient être considérées comme étant néphrolytiques. Sans doute, comme le dit l'auteur, il ne s'agissait pas d'une action toxique spécifique du sel sur la cellule rénale; c'est tout simplement un fait comparable à la diffusion de l'hémoglobine du stroma globulaire ou au ratatinement de ces mêmes hématies en forme de pomme épineuse. Mais il n'en est pas moins vrai qu'il serait fort difficile de faire la part des deux groupes de lésions dans un examen microscopique et, par suite, nous nous sommes demandé s'il ne serait pas indiqué de suivre une technique analogue à celle de Rathery, dans l'étude du myocarde.

Il est évident à priori que l'on n'a pas à redouter de la part du cœur, comme de la part du rein, une réaction aussi sensible aux agents physiques ou physico-chimiques. Quoique plus hautement différencié que les mus-

cles striés ordinaires de la vie de relation, le cœur n'en est pas moins un muscle ; c'est, par conséquent, un tissu qui présente des phénomènes assez actifs d'oxydation et de réduction, traduisant ses échanges avec le milieu intérieur. Mais il n'offre pas à proprement parler de variations structurales, pour ainsi dire permanents ; il n'a pas cette mutualité de composition dont l'épithélium rénal, nous l'avons vu, est un exemple,

Bien qu'elle présente des parties de résistance inégale, la fibre cardiaque n'a pas une trame qui serve de substratum à une substance noble, plus élevée en organisation et qui soit prête à quitter le corps cellulaire sous les moindres influences. Il nous a donc semblé que les faits d'osmonocivité n'étaient pas de nature à nous donner des altérations purement artificielles du côté du cœur, comme ils peuvent en donner du côté du rein. Néanmoins, ces actions sont toujours possibles. Aussi, avons-nous recherché l'action du bouillon ordinaire, tel qu'on l'emploie au Laboratoire pour préparer les cultures, bouillon qui contient en particulier une certaine quantité de sels. Nous avons ensuite reproduit les conditions de l'expérience n° 1, en ramenant les toxines étudiées au point cryoscopique $\Delta = -0,78$, par addition, soit d'eau distillée, soit de solution physiologique de chlorure de sodium, selon que le liquide de filtration considéré était hyper ou hypotonique.

Nous verrons dans l'exposé qui va suivre les résultats que nous avons obtenus par ces diverses modifications.

1) EXPÉRIENCES A L'AIDE DE LA TOXINE

EXPÉRIENCE TÉMOIN

Cette expérience doit nous servir de terme de comparaison.

Nous avons fixé successivement :

- 1° Un fragment de cœur prélevé directement.
- 2° Un fragment du même organe immergé pendant une heure et demie dans du bouillon de bœuf ordinaire, tel qu'on l'emploie pour faire les cultures.
- 3° Un morceau du même organe, préalablement plongé, pendant la même durée, dans du sérum provenant d'un lapin sain.

A l'examen, le seul caractère différentiel relevé entre les deux derniers groupes de préparations et le cœur normal réside dans une netteté moins grande de la striation transversale. On ne retrouve plus l'aspect des disques dont la succession constitue la fibre myocardique, pas plus que la section franche des faisceaux fibrillaires coupés perpendiculairement.

Il n'y a pas de modifications apparentes des noyaux, ni de changement dans les rapports des différents segments entre eux.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

I. — *Immersion dans la toxine Eberth.*

1^o Cœur ayant séjourné une demi-heure dans la toxine.

On observe un aspect déchiqueté des segments qui sont séparés les uns des autres par de larges intervalles. La striation transversale a perdu un peu de sa netteté. Pas de dissociation segmentaire vraie.

Les noyaux n'ont pas perdu leurs caractères de colorabilité. Rien de particulier à signaler du côté du tissu interstitiel.

2^o Cœur ayant séjourné une heure dans la toxine.

Les fibres rameuses myocardiques ont un aspect déchiqueté et trouble, plus marqué que dans la série précédente. Le protoplasma périnucléaire est, en outre, le siège d'un certain degré d'infiltration œdémateuse. Il est notablement augmenté de volume et ce caractère est bien apparent sur les faisceaux sectionnés transversalement (état vacuolaire net).

3^o Cœur ayant séjourné trois heures dans la toxine.

Les lésions protoplasmiques sont ici très accentuées.

Il est impossible de retrouver, en quelque point que ce soit, les traces de la striation transversale de la fibre. On ne voit pas davantage, sur les coupes perpendiculaires à l'axe, les faisceaux fibrillaires séparés nettement les uns des autres. La fibre ainsi sectionnée offre, au contraire, un aspect uniformément trouble.

Les noyaux sont encore bien colorés.

Les espaces interfasciculaires sont proportionnellement plus développés qu'à l'état normal. On n'y remarque pas d'éléments étrangers.

II. — *Immersion dans la toxine staphylocoque et dans un mélange des deux toxines Eberth et staphylocoque.*

Pour les préparations mises en contact avec la toxine staphylocoque, les altérations du myocarde sont très voisines de celles que nous avons trouvées pour l'immersion dans l'Eberth seul. On a encore un léger œdème séparant les faisceaux de fibres et un effacement de la striation transversale, sur certains points. Toutefois, pour les pièces qui ont séjourné pendant trois heures dans la toxine staphylocoque, l'aspect trouble signalé plus haut est beaucoup plus accentué. Les noyaux, par contre, sont plus vivement colorés.

Le mélange des deux toxines a produit des altérations qui offrent quelques particularités. Les fibres rameuses présentent, en effet, de la dégénérescence hyaline, déjà apparente sur les pièces qui ont été immergées pendant une demi-heure. Cet aspect se retrouve sur les préparations répondant à une immersion d'une heure. Les préparations répondant à une immersion de trois heures dans le mélange, donnent des caractères analogues, simplement exagérés.

III. — *Immersion dans la toxine streptocoque, dans un mélange des toxines Eberth et streptocoque, et dans un mélange Eberth, streptocoque et staphylocoque.*

Nous avons réuni dans une même interprétation ces

trois séries d'examens histologiques, en raison des points communs qu'ils présentent.

Dans les trois groupes de préparations, mais surtout, dans le deuxième (Eberth et streptocoque), se retrouvent des lésions déjà décrites.

Le noyau persiste, avec ses caractères normaux.

Le protoplasma a un aspect trouble ; il prend bien l'éosine, mais la striation fibrillaire et les faisceaux de fibrilles eux-mêmes sont peu visibles. Ces faisceaux, vus dans les sections transversales, sont cependant mieux conservés que sur les coupes provenant de l'immersion dans le sérum.

On retrouve une augmentation toujours considérable, quelquefois énorme, de protoplasma périnucléaire, dont l'aspect granuleux normal est comme noyé au milieu du protoplasma liquéfié.

Le noyau est parfois rejeté sur les bords de cette zone centrale, plus près par conséquent de la périphérie du segment de Weissmann. Dans les coupes transversales, cette abondance du protoplasma central et ce rejet du noyau vers la périphérie apparaissent nettement, donnant l'aspect de vacuoles. Cette vacuolisation apparaît dans les fibres rameuses vues en long ; mais elle est surtout nette sur les coupes transversales. Ces vacuoles sont situées non seulement au centre du segment correspondant à la région protoplasmique périnucléaire, mais encore à la périphérie, au milieu de ce qui reste des faisceaux fibrillaires. Quelques sections des segments présentent ainsi deux à trois vacuoles, (état vacuolaire maximum).

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Nous avons fait cette deuxième série d'expériences, afin de juger le rôle de l'osmonocivité.

L'examen des toxines que nous avons employées montrait en effet, que leur point cryoscopique ne correspondait pas à celui de la solution présumée histo-conservatrice, c'est-à-dire — 0.78.

L'Eberth avait un Δ de — 0.96 et le staphylocoque, un Δ de — 1°. Les toxines ont été ramenées au point cryoscopique déterminé, par l'addition d'une certaine quantité de la solution saturée de chlorure de sodium.

Les autres conditions de l'expérience étaient les mêmes que précédemment.

1. — *Immersion dans la toxine Eberth*

1° Cœur ayant séjourné une demi-heure dans la toxine.

Dans l'ensemble, les préparations sont très analogues à celles de l'expérience correspondante. On retrouve un aspect déchiqueté et légèrement trouble des fibres myocardiques. Cependant, il est à noter que cette apparence intéresse surtout les fibres vues en long. Dans les faisceaux fibrillaires coupés transversalement, la configuration se rapproche davantage de l'aspect normal qu'on ne l'observait avec les solutions de toxines anisotoniques.

Les noyaux sont bien colorables.

2° Cœur ayant séjourné deux heures et demie dans la toxine.

Les lésions sont très analogues, avec une particula-

rité cependant : elles intéressent surtout la striation transversale, qui manque de netteté.

Rien à signaler du côté des noyaux.

II. — *Immersion dans la toxine staphylocoque*

1^o Cœur ayant séjourné une demi-heure dans la toxine.

Préparations à rapprocher également des similaires de l'expérience précédente. Les lésions sont, du reste, assez voisines de celles que donne la toxine Eberth dans les mêmes conditions. Elles s'en distinguent toutefois par un aspect encore plus trouble et une coloration plus diffuse de la fibre cardiaque.

2^o Cœur ayant séjourné deux heures et demie dans la toxine.

Les lésions de la fibre sont considérables. Le protoplasma contractile est profondément altéré dans sa structure, sans que l'on puisse néanmoins rapporter les altérations constatées à un état typique bien déterminé.

Contrairement aux préparations qui précèdent, les noyaux ont mal pris l'hématoxyline et sont, en conséquence, moins distincts qu'à l'état ordinaire.

III. — *Immersion dans un mélange des deux toxines Eberth et Staphylocoque*

1^o Cœur ayant séjourné une demi-heure dans les toxines.

Préparations à aspect normal sur bien des points. Quelques ébauches d'altérations protoplasmiques, mais très limitées. En somme, rien de bien notable.

2^o Cœur ayant séjourné deux heures et demie dans les toxines.

Ici, au contraire, l'aspect de la coupe est absolument différent. Il y a des altérations profondes, brutales, du protoplasma de la fibre. Au niveau de certains segments, on observe même de la dégénérescence vitreuse.

Le noyau est également modifié : il est déformé et se colore mal.

2) — EXPÉRIENCES A L'AIDE DU SÉRUM D'ANIMAUX INTOXiquÉS

Les toxines que nous avons expérimentées paraissent jouir, jusqu'à un certain point, de propriétés histolytiques vis-à-vis du myocarde. Nous devons reconnaître que ce résultat nous a quelque peu surpris. En effet, les expériences de même ordre instituées par Rathery, expériences qui nous ont constamment servi de guide, permettaient au contraire de prévoir une conclusion tout à fait opposée. La toxine diphtérique, en solution ramenée à un point cryoscopique convenable, ne possède in vitro aucune action néphrotoxique. L'expérience renouvelée plusieurs fois, avec des doses croissantes de toxine, allant jusqu'à 20 gouttes pour 100 centimètres cubes d'eau salée, permet de constater la même absence totale de lésions. A la fin de cette série de recherches, l'auteur émet l'hypothèse que la toxine, n'agissant pas directement sur le rein, provoque peut-être dans l'organisme la sécrétion de certains corps qui, eux, sont capables de léser cet organe.

Pour vérifier cette proposition, il injecte à des lapins

une certaine quantité de toxine diphtérique par la voie intra-veineuse ou la voie sous-cutanée. Trois jours après, il retire à ces animaux par ponction du cœur, du sang, qui est centrifugé de manière à recueillir le sérum ramené, comme les toxines précédemment employées, à l'isotonie. Si l'on immerge dans le liquide ainsi obtenu de petits cubes de rein normal prélevés suivant la technique habituelle, on constate, après un certain temps, que ces pièces présentent des altérations variables, mais constantes. Or, la même recherche effectuée avec du sérum, fourni par les mêmes animaux avant l'intoxication, montre une influence parfaitement nulle sur la structure de l'épithélium rénal. La toxine du bacille de Löffler, dans le cas particulier, suscite donc dans l'économie la production d'une substance nouvelle capable de léser le rein. La toxine diphtérique est, sinon directement, du moins indirectement néphrotoxique.

Il est impossible de ne pas faire un rapprochement entre les résultats histologiques obtenus par Rathery et les effets physiologiques que provoquaient Chantemesse et Lamy sur le fonctionnement du cœur, à l'aide de la toxine typhique. Nous avons vu l'action absolument opposée de la toxine d'une part, et du sérum d'un animal intoxiqué d'autre part. La première provoque de la bradycardie, jusqu'à l'arrêt en diastole, tandis que le second donne de la tachycardie et, quelquefois, une véritable télanisation. Cette contradiction est d'autant plus frappante que le sérum est prélevé au moment même où l'animal réagit à l'intoxication qu'on lui fait subir. Cette remarque a conduit Chantemesse à supposer la présence dans le sang du sujet en expérience, de corps nouveaux fabriqués par

ses propres tissus ; et Bacaloglu, voulant exprimer nettement l'opposition qui existe entre les deux groupes de substances, a pu les assimiler à de véritables anticorps.

Si l'on se place au point de vue de la pathologie générale, on peut reconnaître à ces deux séries de phénomènes une cause identique. Les expériences de Rathery vérifient par les altérations structurales du rein, l'existence du processus biologique que Chantemesse a pu déceler par les troubles fonctionnels du cœur.

Nous avons vu quelle incertitude règne encore au sujet du mécanisme intime qui préside à l'élaboration de ces poisons secondaires, élaboration que la théorie de Courmont et Doyon permet de considérer comme certaine, sans en expliquer complètement les détails. Il est permis de supposer *à priori* quels sont les points de l'économie, quelles sont surtout les glandes auxquelles cette fonction est dévolue. Et comme le sang visite tous les organes, et d'autant plus activement que le chimisme de leurs cellules est sujet à des variations ; on s'explique que ce milieu s'enrichisse au maximum des produits de ce métabolisme et les réunisse tous en lui-même. Si l'on pouvait étudier le rôle des substances secrétées par les éléments d'une glande déterminée, du lobule hépatique par exemple, peut-être établirait-on les différences qui existent au point de vue qui nous intéresse entre les voies d'apport et les voies efférentes. Mais, outre que cette sorte d'isolement d'un groupe cellulaire est difficilement réalisable, il ne permettrait pas d'observer l'ensemble des actions de l'organisme. Au contraire, l'utilisation du sang comme milieu de recherche nous en offre la synthèse. On connaît du reste les modifications notables qu'im-

prime à la composition du sang l'introduction dans l'économie des toxines, quelles qu'elles soient. Ce qui frappe tout d'abord, c'est l'abaissement du taux de l'alcalinité; les recherches de Fodor ont montré qu'elle passe de 250 milligrammes de soude à 150, 100, même à 40. La coagulation est accélérée ou ralentie, mais dans tous les cas elle ne demeure pas normale.

Maragliano a vu que les sels du sérum, et parmi eux le chlorure de sodium, sont en décroissance. Les propriétés optiques même, d'après Chabrié, sont très modifiées et témoignent de l'altération du milieu. Enfin au cours de diverses intoxications, Bumm, Chambrelent, Tarnier, Charrin ont observé une augmentation considérable de sa toxicité.

Voici donc un ensemble de perturbations dont nous pouvons juger dès à présent. Mais il n'est pas impossible qu'elles soient beaucoup plus profonde encore et que les cellules blanches, troublées elles-mêmes dans leur fonctionnement, secrètent des produits nouveaux que nos procédés actuels d'investigation ne permettent pas de déceler. On attribue depuis quelques années à certaines toxines des propriétés nocives à l'égard du sang et on leur a donné pour cette raison le nom « d'hémolyse ». On a démontré l'existence d'une hémolyse tétanique, d'une hémolyse staphylococcique, d'une typholyse, enfin, qui a même pour propriété assez particulière d'être plus thermostatile que la plupart des autres. Jusqu'à quel point peut-on affirmer qu'il s'agisse réellement d'une action spécifique sur le sang, et non pas d'une influence secondaire, suivant le processus que nous avons exposé plus haut ? Il est diffi-

cile actuellement de résoudre la question dans un sens très affirmatif.

L'existence des produits cytolytiques étant admise, on peut hésiter entre deux hypothèses : Rathery se demande, en effet, si la substance nocive existe dans le sérum, identique à elle-même, susceptible d'agir *in vitro*, comme *in vivo*, ou bien si elle lèse une première fois le rein qui se met lui-même, et secondairement, à sécréter des néphrotoxines. Les expériences d'Albarran et de Bernard, celles de l'auteur lui-même, lui ont permis d'admettre une coexistence dans le sérum de ces deux groupes d'agents toxiques. Et cette conclusion est rendue légitime par les altérations de l'épithélium rénal que provoque l'injection du tissu rénal lui-même, par les lésions de l'un des deux reins consécutives à l'intoxication expérimentale localisée à l'autre glande.

Pouvons-nous admettre au sujet des cardio-toxines une même origine, « autogène », pourrions-nous dire, en donnant à ce terme la signification qu'il comporte ? Une telle interprétation des faits serait tout au moins téméraire. Elle n'a été donnée jusqu'ici que pour le rein, et l'on ne peut, sans risquer les erreurs les plus grossières, établir de pareilles homologues.

Nous allons voir si l'on ne peut pas obtenir des lésions de la fibre cardiaque par son contact *in vitro* avec le sérum d'un animal de même espèce qui a reçu précédemment des doses connues de toxine.

Bien que les expériences instituées selon la même technique, mais à l'aide de la toxine, n'aient pas été négatives, nous avons pensé qu'il y aurait néanmoins un certain intérêt à envisager les effets cardiolytiques du sérum étudié.

I. *Immersion dans le sérum d'un lapin intoxiqué par la toxine Eberth.*

Durée de l'expérience : une heure et demie.

1° Immersion dans le sérum du lapin II F. — Pas d'altérations manifestes des noyaux, qui prennent bien l'hématoxyline, mais sont cependant plus petits que normalement. Les fibres rameuses, vues dans le sens de la longueur ou dans les sections transversales, ont un aspect très trouble.

De ce fait, la striation et les faisceaux fibrillaires, surtout ces derniers, sont à peine reconnaissables.

En outre, par endroits, les fibres paraissent disloquées, séparées comme par déchirure de leurs voisines; d'où l'irrégularité de leurs limites au niveau de l'exosarcoplasme, et l'augmentation des espaces intersegmentaires.

Pas de dissociation segmentaire vraie.

On remarque une augmentation du protoplasma et une vacuolisation périnucléaire. La coloration par l'éosine est forte, mais diffuse.

2° Immersion dans le sérum du lapin II f. — Les caractères de la préparation sont analogues aux précédents, mais très atténués. La striation transversale et les faisceaux fibrillaires sont visibles, quoique moins nets que sur un myocarde sain.

On observe encore une déhiscence des segments dans le sens longitudinal, mais moins considérable que dans le cas précédent.

Les noyaux eux-mêmes sont normaux. Mais il y a un agrandissement encore très-marqué du protoplasma périnucléaire.

II. — *Immersion dans le sérum d'un lapin intoxiqué
par la toxine streptocoque.*

Durée de l'expérience : une heure et demie.

Le sérum employé provenait du lapin V.

Les lésions obtenues sont très comparables à celles qu'à données le sérum de l'animal II F. Elles sont, par conséquent, très accentuées.

On retrouve la dislocation des fibres rameuses, l'atténuation de la striation transversale. Le seul caractère marquant est l'augmentation de volume énorme du protoplasma périnucléaire et la vacuolisation de la fibre.

II. — *Immersion dans le sérum d'un lapin intoxiqué
par les deux toxines : Eberth et streptocoque,*

Durée de l'expérience : une heure et demie.

Le sérum employé provenait du lapin VI.

La préparation présente les mêmes altérations que dans les deux séries précédentes. On remarque de la déchissance segmentaire dans le sens longitudinal sans dissociation, de l'aspect trouble de la striation et de l'augmentation du protoplasma périnucléaire. Il n'y a pas de lésion du noyau lui-même.

IV. — *Immersion dans le sérum d'un lapin intoxiqué
par la toxine staphylocoque.*

Le sérum utilisé provenait du lapin III ter.

1^o Pièces ayant séjourné une demi-heure dans le sérum.

Le myocarde présente des altérations très profondes. On

ne peut voir, en aucun point de la préparation, ni la striation transversale de la fibre, ni l'apparence que doivent donner les faisceaux fibrillaires, lorsqu'ils sont sectionnés en travers.

La coloration du noyau est profondément altérée, on trouve à peine, en promenant la préparation sous le champ du microscope, quelques rares noyaux, qu'on devine plutôt qu'on ne les reconnaît.

2°. Sur les pièces qui ont été immergées pendant deux heures et demie dans le sérum, les lésions sont au moins aussi accentuées.

Ces lésions semblent bien appartenir au groupe des altérations artificielles, car il n'y a plus, pour ainsi dire, de repère histologique,

RÉFLEXIONS GÉNÉRALES

I. EXPÉRIENCES IN VIVO

Nos expériences physiologiques confirmaient le caractère extrêmement variable des toxines du bacille d'Eberth, dans leurs manifestations cardiaques. Au point de vue anatomo-pathologique, au contraire, nous constatons que nos résultats expérimentaux s'accordent pour mettre en évidence la faible intensité des altérations, que la toxine typhique est susceptible de provoquer au niveau du myocarde.

Si nous examinons les coupes correspondant à l'intoxication par nos trois toxines expérimentées séparément, nous nous rendons compte aussitôt de la possibi-

lité de diviser les altérations histologiques en deux catégories : celles qui sont communes aux trois séries de préparations, et celles qui sont particulières à une toxine donnée.

1^o Examinons tout d'abord les lésions qui sont communes aux trois intoxications.

La modification la plus certaine, et en même temps la plus fréquente, est la congestion, accompagnée, comme phénomène presque corrélatif, d'hyperleucocytose diffuse. Du côté de la fibre myocardique, les lésions sont rares et, en général, peu accentuées. Le noyau conserve, le plus souvent, sa structure ordinaire et demeure bien coloré par l'hématoxyline. Les altérations du protoplasma contractile ont été, en général, peu marquées, soit dans les coupes longitudinales, soit dans les sections transversales. C'est à peine si l'aspect de la striation et des faisceaux fibrillaires perd de sa netteté et devient un peu flou, tendant alors à réaliser l'état homogène. Le cytoplasme périnucléaire est un peu augmenté de volume, mais beaucoup moins cependant que dans la seconde série d'expériences, faites *in vitro*. Il n'y a, par conséquent, pas de vacualisation typique. Nous n'avons pas trouvé davantage d'atrophie hyperplasmique.

Du tissu conjonctif et des vaisseaux, nous n'avons pas autre chose à dire que ce que nous avons signalé sous les noms de congestion et d'hyperleucocytose.

Tels sont les caractères que l'on peut retrouver aisément dans toutes les préparations que nous avons eues sous les yeux. Nous pouvons les résumer en disant que les phénomènes d'inflammation interstitielle l'emportent de beaucoup sur les lésions parenchymateuses.

2^o Quelles sont, maintenant, les altérations spéciales qui peuvent être attribuées à l'action d'une toxine donnée ?

La présence des poisons solubles de l'Eberth et du streptocoque dans le sang se borne à provoquer les modifications que nous venons de décrire sans aucun caractère surajouté.

Seule, l'intoxication par le staphylocoque peut, en dehors des mêmes altérations, beaucoup plus nettement accusées, déterminer des lésions d'une nature différente; sous son influence, le protoplasma contractile dénote une atteinte plus profonde que sous l'influence des autres toxines. Le cytoplasma périnucléaire augmente de volume d'une façon plus manifeste. Mais, à côté, nous faisons des constatations nouvelles : le noyau montre des altérations de structure et accuse, en certains points de la préparation, une hypertrophie très nette; mais surtout, il ne faut pas oublier que c'est dans l'intoxication staphylococcique seulement que nous avons relevé de la dissociation segmentaire.

En somme, nous retiendrons deux points de ces examens histologiques : tout d'abord, l'analogie d'une partie des lésions produites par des toxines différentes ; en second lieu, l'action à la fois prédominante et spéciale de la toxine du staphylocoque.

II. — EXPÉRIENCES « IN VITRO. »

Nous discuterons tout d'abord une objection possible et dont l'importance ne saurait nous échapper. On est en droit de se demander, en effet, si les lésions que nous

avons pu obtenir ne sont pas liées à des phénomènes d'osmonocivité causés par l'anisotonie des liquides utilisés comme milieux d'immersion. Les recherches que nous avons faites dans ce but nous permettent de conclure que cette cause n'a pas, au cours des expériences actuelles une importance capitale, car, sans préjuger de la nature des modifications constatées, nous voyons que les lésions déterminées par les toxines ramenées à l'isotonie, ont été aussi considérables, peut-être même plus marquées, que dans les expériences primitives. Nous pouvons ajouter, du reste, que les mêmes altérations ont été reproduites quand nous plaçons le cœur dans le sérum, forcément isotonique, de lapins précédemment intoxiqués

Résumons, à présent, les modalités suivant lesquelles la fibre myocardique a été altérée *in vitro*. Dans ces expériences effectuées sur un organe dépourvu de toutes ses connexions anatomiques, nous ne pouvions évidemment pas nous attendre à retrouver des lésions comparables aux précédentes. Il ne saurait être question ici d'altérations inflammatoires, quelles qu'elles soient. Et, de fait, nous n'avons jamais rien observé d'analogue. En revanche, les troubles apportés à la structure du parenchyme sont remarquables.

Comme dans les recherches faites *in vivo*, nous sommes, là encore, en présence de deux catégories de lésions : des lésions communes aux trois intoxications par l'Eberth, le streptocoque et le staphylocoque ; puis des altérations d'un ordre un peu spécial et qui paraissent surtout le propre du staphylocoque.

1^o Lésions communes : Il n'y a pas grand chose à dire

au sujet du noyau. Il conserve presque toujours l'intégrité de sa coloration.

Les fibres rameuses ont un aspect déchiqueté et trouble. L'aspect déchiqueté appartient à la séparation des segments les uns des autres, dans le sens longitudinal. L'apparence trouble exprime l'atténuation ou même la suppression de la striation transversale, ainsi que celles des faisceaux fibrillaires, dans les sections perpendiculaires à leur axe. L'état vacuolaire existe toujours : ou bien, on a simplement de l'augmentation de la quantité du protoplasma périnucléaire ; ou bien, on a affaire à un état vacuolaire vrai ; dans ce cas, on remarque, outre l'augmentation protoplasmique précédente, la formation de vacuoles qui siègent au milieu de la substance contractile. Dans aucun cas, nous n'avons trouvé de dissociation segmentaire nette.

Ces quelques lignes résument à peu près tout ce que l'on constate à l'examen des pièces immergées dans les toxines Eberth ou streptocoque.

2° La toxine staphylococcique se distingue, ici encore, par l'intensité de ses effets. Et, comme *in vivo*, elle porte à la fois son action sur le noyau et sur la fibre. Du côté du noyau, elle altère les propriétés de coloration de la substance nucléaire et peut même les faire disparaître complètement, surtout après une immersion assez prolongée. Aucune autre toxine employée seule, — et la toxine typhique est de ce nombre, — n'a eu, d'après nos préparations, de semblables propriétés.

Nous n'insisterons pas sur l'action de la toxine du streptocoque ; lorsqu'elle est seule, elle ne révèle pas d'influence bien particulière et paraît se rapprocher beaucoup de la toxine typhique.

Passons maintenant à l'action des toxines associées: L'immersion dans un mélange des toxines de l'Eberth et du staphylocoque, a pour conséquences des altérations beaucoup plus marquées que dans le cas d'immersion à l'aide de la seule toxine du bacille d'Eberth. Du côté du protoplasma, c'est d'abord une exagération des lésions communes, la disparition de la striation transversale et l'état vacuolaire. Mais, en outre, on note une ébauche de dégénérescence hyaline.

A l'égard du noyau, le staphylocoque a conservé son action nocive personnelle, et, effectivement, les pièces qui ont séjourné une heure dans le mélange montrent des noyaux beaucoup plus difficiles à colorer qu'à l'état normal.

La combinaison du streptocoque et de l'Eberth, ne modifie pas notablement les résultats obtenus par l'action d'une seule de ces deux toxines. Mais, la triple association de l'Eberth, du streptocoque et du staphylocoque nous a fourni les plus beaux types de vacuolisation. Il est probable que la toxine staphylococcique intervient ici pour sa part, mais il n'est pas impossible que le streptocoque exerce à son égard une action favorisante.

En définitive, *in vitro* comme *in vivo*, les produits solubles du staphylocoque sont plus actifs que ceux du bacille d'Eberth ou du streptocoque. Dans les expériences *in vitro* notamment, la toxine staphylococcique nous a permis d'obtenir des préparations, où l'on voyait très nettement des altérations à peine ébauchées sur les autres coupes.

Si nous considérons d'autre part que l'association des diverses toxines nous a donné des lésions beaucoup plus marquées que les intoxications simples, l'on est porté à

croire que la toxine du staphylocoque conserve dans le mélange toxinique ses propriétés autonomes.

Nous tenons d'ailleurs à le répéter ici, nous n'oublions pas le caractère artificiel de la seconde série de nos expériences et nous nous garderions bien d'en tirer des conclusions susceptibles d'être comparées strictement aux faits cliniques. Nous nous bornons simplement à enregistrer les résultats obtenus. Il nous est permis de croire cependant à une influence autre que les actions physico-chimiques, puisqu'une toxine, préparée à l'aide du même bouillon que les autres, affirme, *in vitro* comme *in vivo*, sa priorité.

Cette hypothèse, d'une action propre de la part de la toxine, n'exclut pas, du reste, le rôle des causes étrangères, telles que l'imbibition banale du tissu immergé. Et, de fait, nous reconnaissons volontiers que la simple immersion dans du bouillon ordinaire ou dans le sérum d'un lapin parfaitement sain détruit l'intégrité de la fibre rameuse. Mais le degré des altérations n'est pas le même dans les deux cas. En somme, nous ne disons pas que les causes extérieures, banales, n'expliquent rien: nous croyons seulement qu'elles n'expliquent pas tout.

L'action in vitro du sérum d'animaux intoxiqués mérite de retenir quelque peu notre attention. Comme on a pu le voir dans l'exposé détaillé de cette série d'expériences, le myocarde mis au contact du sérum considéré, présente des altérations structurales assez caractérisées pour faire admettre une action nettement histolytique. Cette histolyse est prouvée par un ensemble de lésions très comparables à celles que donnait la toxine elle-même. La vacuo-

lisation, en particulier, acquiert, sur certains points, un degré tout à fait remarquable. Si l'on ne possédait la notion d'origine, on pourrait croire que les coupes de la deuxième série appartiennent en réalité à la première, mais ont été sélectionnées en vue de constituer des exemples plus démonstratifs. Quant à expliquer cette activité plus grande du sérum par rapport à la toxine, nous ne voyons pas très exactement les causes de ce que nous pouvons, encore à l'heure actuelle, appeler une contradiction. Nous pouvons seulement dire que le fait existe, et que nous l'avons vu assez nettement sur nos préparations. Nous exprimons ici le regret de n'avoir pu, par de nouvelles expériences, vérifier ce point qui nous a paru très intéressant. Peut-être pourrait-on supposer que le poison sécrété par les cellules de l'animal est mieux adapté que la toxine à cette action d'histolyse.

Il nous est permis cependant de justifier les propriétés histolytiques du sérum en elles-mêmes, toute question d'intensité des effets étant mise à part. Nous avons rappelé les nombreux travaux qui ont mis en lumière le rôle des substances cytolytiques. Nous avons exposé longuement les données qui permettent d'admettre la production des poisons secondaires, élaborés par l'organisme sous l'influence d'une intoxication primitive. Nous avons parlé, enfin, des recherches de Rathery, tendant à prouver l'existence des néphrotoxines ou néphrolysines et des sérums néphrolytiques. Et, à côté, n'a-t-on pas étudié des substances analogues telles que les hépatolysines ? Il y a bien des raisons de supposer que nous sommes en face d'une loi de pathologie générale que l'on appliquera successivement aux différents organes de

l'économie, en procédant par ordre de difficultés croissantes. Aussi, terminerons-nous, en nous demandant, — car ce n'est là qu'une lointaine hypothèse — si l'on ne démontrera pas un jour l'existence de cardiolyssines, élaborées par l'activité cellulaire, dans des conditions d'intoxication déterminée.

CONCLUSIONS DE CES EXPÉRIENCES

I. Expériences in vivo,

1^o Les altérations histologiques sont moins considérables qu'on pourrait le croire à priori,

Elles consistent surtout en congestion et hyperleucocytose diffuse. Le parenchyme lui-même conserve en général son intégrité.

2^o Les toxines de l'Eberth se bornent à donner ces lésions interstitielles, celles du streptocoque ont une action quasi-identique. Les toxines du staphylocoque paraissent jouir de propriétés histolytiques spéciales ; ce sont elles qui nous ont donné des modifications du noyau et de la dissociation segmentaire.

II. Expériences in vitro.

1. Immersion dans la toxine.

1^o Les altérations portent sur le parenchyme.

Les trois toxines considérées produisent un aspect déchiqueté et trouble de la fibre, accompagné d'état vacuolaire.

2^o De même que dans les expériences in vivo, les toxines du staphylocoque l'emportent sur celles de l'Eberth

et du streptocoque, car elles se montrent capables de donner des altérations nucléaires.

3° Les altérations plus marquées que l'on obtient par immersion du cœur dans un mélange de toxine semblent liées à la présence des produits solubles du staphylocoque au sein du mélange.

2. Immersion dans le sérum.

L'immersion du cœur dans le sérum d'animaux de même espèce soumis à une intoxication donne des résultats comparables aux précédents, parfois même mieux caractérisés, sans que les questions d'osmonocivité paraissent intervenir.

CONCLUSIONS

I. — Il existe une véritable dissociation entre l'intensité des troubles fonctionnels et les modifications lésionnelles que provoque la toxine typhique sur le myocarde. On est amené, dans la plupart des cas, à invoquer l'intervention du système nerveux.

II. — Au double point de vue anatomique et physiologique, les toxines du bacille d'Eberth, du streptocoque et du staphylocoque ont des effets communs et des effets particuliers à chacune d'elles.

III. — Les trois toxines considérées ont des actions identiques, bien qu'à des degrés divers. Ces actions se manifestent : physiologiquement, par l'hypotension ; histologiquement, *in vivo*, par l'atténuation de la striation transversale de la fibre myocardique et l'hyperleucocytose diffuse, et *in vitro* par l'état vacuolaire.

IV. — Le poison typhique modifie surtout le rythme cardiaque et provoque des intermittences. Introduit dans l'organisme, il respecte la structure de la fibre contractile du cœur et son action se borne à un léger degré d'inflammation interstitielle ; *in vitro*, il produit la vacuolisation.

V. — Les toxines du streptocoque sont vaso-motrices, et paraissent tenir sous leur dépendance les troubles respiratoires. Les lésions qu'elles produisent sont peu considérables et peuvent être rapprochées des lésions causées par les toxines éberthiennes.

VI. — Les toxines du staphylocoque sont nettement vaso-dilatatrices. Anatomiquement, elles atteignent le noyau de la fibre cardiaque et peuvent même attaquer les bandes scalariformes. *In vitro*, elles possèdent les propriétés histolytiques communes, mais portées à leur maximum.

VII. — Les toxines du staphylocoque sont donc beaucoup plus actives que celle de l'Eberth et du streptocoque, qu'il s'agisse de leur action physiologique ou histologique.

VIII. — Au point de vue d'une intoxication combinée, les toxines expérimentées, introduites successivement dans la circulation, exercent une action favorisante mutuelle. Lorsqu'on les injecte simultanément, aucune ne révèle sa prédominance.

IX. — Le staphylocoque, associé à l'Eberth, provoque, *in vivo* et *in vitro*, des altérations beaucoup plus accusées que l'Eberth seul.

X. — Il faut tenir compte des poisons secondaires élaborés par l'organisme sous l'influence des toxines. Le sérum d'un animal intoxiqué semble doté de propriétés histolytiques, au même titre que le poison microbien homologue, cause de l'intoxication.

Le Président de la Thèse,

VU :

A. TEISSIER.

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 28 novembre 1908.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et RAMOND. — Tonolyse et Toxolyse, Semaine médicale 1905, p. 235.

S. ARLOING. — Fonctions générales des microbes infectieux. Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, mai 1888.

S. ARLOING. — Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, 1891-1893.

Fernand ARLOING. — Recherches expérimentales sur les troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde, Congrès français de médecine interne, Genève 1908.

ARTAUD. — Contribution à l'étude de l'action physiologique des toxines microbiennes, thèse de Lyon, 1894-1895, n° 1047.

BACALOGLU. — Le cœur dans la fièvre typhoïde, thèse de Paris, 1900 1901, n° 110.

BALTHAZARD. — Toxine et antitoxine typhiques, thèse de Paris, 1902-1903, n° 534.

BARD. — De la signification anatomique et clinique des diverses lésions du myocarde, I^{er} Congrès français de médecine interne, Lyon 1894.

BERNHEIM. — Influence des maladies infectieuses sur le cœur, XIII^e Congrès international de médecine, Paris 1900.

BOISSEAU. — De la bradycardie au cours de la fièvre typhoïde, thèse de Lyon, 1906-1907.

BOUCHARD. — Traité de pathologie générale, tome II, articles « Infection » et « Associations microbiennes ».

BOUCHARD. — Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes, VI^e Centenaire de l'Université de Montpellier, 22 mai 1890.

CHANTEMESSE. — Dégénérescence hyaline du cœur dans l'empoisonnement typhique, XIII^e Congrès international de médecine, Paris 1900.

CHANTEMESSE et LAMY. — Effets des toxines microbiennes sur le cœur isolé, XIII^e Congrès international de médecine, Paris 1900.

CHARRIN. — Myocardites expérimentales, Semaine médicale 1890, p. 285.

CHARRIN. — Action des toxines sur le cœur, Société de biologie, 1896.

CHARRIN. — Leçons de pathogénie appliquée, Paris 1897.

CHARRIN et GLEY. — Action des produits solubles du bacille pyocyanique sur le système vaso-moteur, Société de biologie, 1891.

E. DE CYON. — Les nerfs du cœur, Paris 1905.

DEHU. — Rôle du bacille d'Eberth dans les complications de la fièvre typhoïde, Paris 1893.

DÉJERINE. — Sur les altérations du myocarde (désintégration granuleuse) comme causes de la mort subite dans la fièvre typhoïde, Société de biologie, décembre 1885.

DEWÈVRE. — La mort subite dans la fièvre typhoïde, Archives générales de médecine, octobre 1887, pages 385 et 678.

FÉRAUD. — De la myocardite aiguë dans la fièvre typhoïde, thèse de Lyon, 1893-1894, n^o 848.

FERNET. — Des manifestations locales de la fièvre typhoïde, Soc. médicale des hôpitaux de Paris, 1894.

A. GAUTIER. — Les toxines animales et microbiennes, Paris 1896.

GILBERT. — Les manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde, Paris 1902-1903, n^o 203.

GUINARD. — Variabilité des effets des toxines, Société médicale, Lyon 1897.

GUYARD. — De la myocardite typhique, thèse de Lyon, 1899-1900, n° 25.

HAYEM. — Des manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde, Progrès médical, 17 juillet 1875.

HUCHARD. — Etude critique sur la pathogénie de la mort subite dans la fièvre typhoïde, Union médicale, 1877.

HUCHARD. — Sur les complications cardiaques de la fièvre typhoïde, Société médicale des Hôpitaux, 27 juillet 1894.

JOSUÉ. — Hypertrophie cardiaque causée par l'adrénaline et la toxine typhique, Société de biologie, 12 octobre 1907.

KLIMOFF. — Altérations pathologiques des cellules nerveuses des ganglions du cœur, par paralysie diphtéritique cardiaque. Archives russes de pathologie, de médecine et de bactériologie, novembre 1898.

LACOMBE. — Localisations angio-cardiaques au cours de la fièvre typhoïde, thèse de Paris, 1890.

LANDOUZY et SIREDEY. — Contribution à l'étude de l'artérite typhoïdique, Revue de médecine, 1886.

H. MARTIN. — Pathogénie des scléroses dystrophiques, Revue de médecine, 1881-1886.

MOLLARD et REGAUD. — Lésions du muscle cardiaque consécutives à la section des nerfs vagues.

MOLLARD et REGAUD. — Lésions du muscle cardiaque dans l'intoxication aiguë par la toxine diphtérique, Annales de l'Institut Pasteur, février 1897.

MORAT et DOYON. — Action physiologique des produits sécrétés par le bacille pyocyanique, Lyon médical, mai 1891.

NOC. — Etude anatomique des ganglions nerveux du cœur chez le chien, et de leurs modifications dans l'intoxication diphtéritique expérimentale aiguë, thèse de Bordeaux, 1899.

RAMOND. — La fièvre typhoïde expérimentale. thèse de Paris 1897-1898, n° 314.

RATHERY. — Le tube contourné du rein. Etude histologique, anatomo-pathologique, expérimentale. Thèse de Paris 1903, n° 137.047.

RENAUT. — De la signification anatomique et clinique des diverses lésions du myocarde (réponse à Bard), 1^{er} Congrès français de médecine interne, Lyon 1894.

RENAUT et MOLLARD. — Le myocarde, Revue générale d'histologie, 1905.

RENAUT et LANDOUZY. — Altérations spéciales des fibres musculaires du cœur dans l'asthénie cardiaque. Comptes-rendus de la Société de biologie, 1877, pages 333 et 342.

RODET. — La toxine du bacille d'Eberth, Société de biologie, Paris 1903.

RODET et COURMONT. — Etude expérimentale des substances solubles toxiques élaborées par le staphylocoque pyrogène, Revue de médecine, février 1893.

ROGER. — Poison cardiaque d'origine microbienne, Archives de physiologie, 1893, n° 5.

ROGER. — Action de quelques toxines sur le cœur, Société de biologie, janvier 1893.

RUEL DE SOROUVRE DE GUÉFOSSE. — La tachycardie typhique. Thèse de Lyon 1897-1898, n° 225.

SANARELLI. — La fièvre typhoïde expérimentale, Annales de l'Institut Pasteur, novembre 1892.

TCHILIAN (Muron S.). — La tachycardie d'origine bulbaire dans la fièvre typhoïde, thèse de Paris 1904-1905.

VINCENT. — Altérations du plexus cardiaque dans les paralysies du cœur consécutives à la dyphtérie, Archives de médecine expérimentale 1894.

VINCENT. — Association du streptocoque et du bacille typhique chez l'homme et les animaux, Annales de l'Institut Pasteur, novembre 1893.

WAHBY. — Recherches expérimentales sur la toxine typhique, thèse de Montpellier, 1903-1904.

WEBER et BLIND. — Pathogénie des myocardites, Revue de médecine, septembre 1896.

WILLAUME. — De la forme cardiaque de la fièvre typhoïde, thèse de Nancy, 1886-1887, n° 244.

